



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Ribeiro Da Silva Sousa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos terapêuticos da Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marina Santos e do Professor Doutor António Henrique da Silva Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Mariana Ribeiro Da Silva Sousa

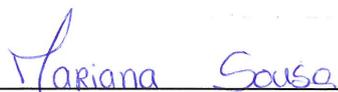
Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marina Santos e do Professor Doutor António Henrique da Silva Paranhos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2021

Eu, Mariana Ribeiro da Silva Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016242789 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Efeitos terapêuticos da Cannabis *sativa* L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 26 de julho de 2021.



---

(Mariana Ribeiro da Silva Sousa)

## **AGRADECIMENTOS**

Este trabalho representa o culminar de 5 anos de muito esforço e muita dedicação. Ao longo deste percurso tive a oportunidade de viver e partilhar as minhas vitórias e derrotas junto das pessoas que mais amo, às quais manifesto o meu profundo agradecimento.

Aos meus pais, Maria e Luís, por me acompanharem sempre de perto, por me apoiarem incondicionalmente em todas as minhas decisões e por me manterem sempre com os pés assentes na terra. Um obrigado é pouco, para agradecer tudo o que vocês já fizeram e fazem constantemente por mim!

À minha irmã, Ana Inês, pelas horas a fio à conversa por telemóvel, por estar presente nos momentos em que eu precisava, essencialmente, de conforto e atenção. Eu sei que te dei dores de cabeça. Adoro-te!

Aos meus avós, aos presentes e aos já ausentes, por toda a educação, carinho e amor que me ofereceram. Cumpri um dos vossos desejos e agradeço-vos por me terem guiado para este percurso!

Ao Vítor, meu namorado, que apesar de não me ter acompanhado desde o começo desta jornada, foi uma peça fundamental para me manter com a cabeça erguida. Obrigado por todo o apoio e amor que me dás. És imensamente especial para mim!

À família Macieira, por ter sido a minha segunda família e por estarem presentes nos bons e maus momentos. Obrigada pelas horas de convívio, pelas horas de estudo, por tudo! Convosco aprendi o verdadeiro significado da palavra “amizade”! Adoro-vos!

À Inês e ao Ivo, por tornarem a minha estadia em Almeirim mais leve. Obrigada pela paciência e pela vossa amizade. Foram uma surpresa enorme para mim. Até já!

À família Oliveira, por me ter acolhido tão bem em Almeirim. Obrigada por me terem oferecido um pouco de tudo. Apesar de ter estado longe da minha família, vocês fizeram me sentir em casa. Tenho muita sorte de vos ter comigo!

À Dr. Marina Santos e à restante equipa da Farmácia Correia de Oliveira, por me terem recebido tão bem na equipa. Obrigada por toda a confiança que depositaram em mim!

Ao Professor Doutor António Paranhos, pela disponibilidade demonstrada e pelos conselhos partilhados que foram essenciais na elaboração da presente monografia.

Por último, a ti Coimbra, que me deste a oportunidade de viver tudo o que vivi! Sempre ansiei estudar nesta cidade e não podia estar mais feliz e grata pela escolha feita! Saudade é o que vai permanecer no meu coração ao recordar-me de tudo o que em ti experienciei!

Obrigada!

# Índice

## Parte I Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Acrónimos.....	8
1. Introdução.....	9
2. Análise SWOT .....	11
2.1. Pontos Fortes .....	11
2.1.1. Orientação e integração na equipa .....	11
2.1.2. Autonomia no decorrer do estágio.....	11
2.1.3. Gestão <i>Kaizen</i> .....	12
2.1.4. Serviços farmacêuticos .....	12
2.1.5. Programa EZFY .....	13
2.1.6. Localização do estabelecimento.....	14
2.1.7. Dinamismo na farmácia.....	14
2.2. Pontos Fracos.....	15
2.2.1. Associação nome comercial / Denominação Comum Internacional.....	15
2.2.2. Dificuldade no aconselhamento ao nível da veterinária .....	15
2.2.3. <i>Robô</i> .....	16
2.3. Oportunidades .....	16
2.3.1. Sifarma® Módulo Atendimento.....	16
2.3.2. Cartão saúde.....	17
2.3.3. Formações .....	17
2.3.4. Rastreios .....	18
2.3.5. Dispensa de medicamentos hospitalares: COVID-19 .....	18
2.4. Ameaças .....	19
2.4.1. Pandemia COVID-19.....	19
2.4.2. Descrédito pelos estagiários.....	19
3. Casos Clínicos.....	20
4. Conclusão.....	23
5. Referências Bibliográficas .....	24

## PARTE II Monografia “Efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos”

Resumo .....	26
Abstract .....	27
Lista de Siglas e Acrónimos.....	28
1. Introdução .....	29
2. Contextualização da Epilepsia .....	30
2.1. Tipos de convulsões .....	31
2.1.1. Crises epiléticas focais .....	32
2.1.2. Crises epiléticas generalizadas.....	32
3. Classificação da epilepsia .....	33

3.1.	Epilepsia idiopática .....	33
3.2.	Epilepsia sintomática .....	34
3.3.	Epilepsia sintomática provável .....	34
4.	Sistema endocanabinoide .....	35
4.1.	Recetores endocanabinoides .....	35
4.1.1.	Recetor GPR55 .....	36
4.1.2.	Recetor GPR18 .....	37
4.1.3.	Recetor GPR119 .....	37
4.1.4.	Recetor TPRI .....	37
4.2.	Endocanabinoides.....	38
4.3.	Enzimas.....	38
4.4.	Mecanismo de ação dos endocanabinoides.....	39
5.	<i>Cannabis sativa</i> L.....	41
5.1.	Taxonomia da <i>Cannabis sativa</i> L.....	41
5.2.	Compostos psicoativos que podemos encontrar na <i>Cannabis sativa</i> L.....	41
5.2.1.	Fitocanabinoides .....	42
5.2.2.	Terpenóides .....	46
5.2.3.	Flavonoides.....	47
6.	Uso de canabinoides em veterinária.....	49
6.1.	Percepção dos donos de animais de estimação em relação ao uso da <i>Cannabis sativa</i> L. ....	49
6.2.	Horizonte da aplicabilidade da <i>Cannabis sativa</i> L. no tratamento da epilepsia em animais.....	51
6.3.	Eficácia do Canabidiol no tratamento da epilepsia em cães e gatos .....	52
6.4.	Estudos piloto realizados.....	53
6.4.1.	Estudo de eficácia .....	53
6.4.2.	Estudo farmacocinético e de segurança .....	54
6.5.	Casos clínicos .....	57
7.	Conclusão.....	59
8.	Bibliografia.....	60

## **Parte I**

# **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



Orientadora: Dra. Marina Santos

## **Lista de Siglas e Acrónimos**

DCI - Denominação Comum Internacional

EC - Estágio curricular

FCO - Farmácia Correia de Oliveira

IMC - Índice de Massa Corporal

MICF - Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

NIF - Número de Identificação Fiscal

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

# I. Introdução

A importância que o farmacêutico apresenta na sociedade foi se modificando ao longo de várias décadas, mas como profissional de saúde a sua principal preocupação sempre consistiu no bem-estar do utente.

O farmacêutico é um profissional de saúde que possui um vasto conhecimento científico, que foi adquirido ao longo do seu percurso académico. Na faculdade o aluno adquire uma bagagem muito abrangente, que vai desde a farmacologia, à bioquímica até à anatomia.

As ciências farmacêuticas têm como objetivo final instruir os seus estudantes de forma que estes fiquem familiarizados com o medicamento e com todo o processo que ocorre em volta do mesmo.

O Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Coimbra é um curso que tem uma duração de 5 anos e que termina com um estágio curricular obrigatório que pode ser realizado nas mais diversas áreas, sejam elas, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar, Indústria ou Assuntos Regulamentares.

O estágio curricular (EC) em Farmácia Comunitária tem como finalidade por à prova as competências que o estudante adquiriu durante o seu percurso académico. O EC dá oportunidade ao estudante de ganhar experiência e de consolidar os seus conhecimentos o que possibilita a formação de profissionais de saúde capazes.

Nos dias que correm, com a ampla distribuição geográfica que temos de farmácias a nível nacional e como cada vez mais temos profissionais de saúde com elevada competência técnico-científica, as Farmácias Comunitárias acabam por garantir a acessibilidade ao medicamento e uma melhoria na prestação de cuidados de saúde a todos os cidadãos, estejam eles no Sul, Centro ou no Norte do país.

A Farmácia Comunitária é então um local que possibilita ao farmacêutico estar na linha da frente dos cuidados da saúde e permite manter um contacto direto com utente. Nesta área o farmacêutico exerce um papel influente.

A atenção especial do farmacêutico irá permanecer sempre centrada na sua especialidade que é a terapia medicamentosa, mas isto não se resume só na cedência do medicamento, nem na divulgação das precauções e advertências do mesmo, mas sim todos os serviços que estão ao seu alcance e que envolvem conhecimentos de saúde especializados que podem ser aplicados durante a prestação de um serviço usando uma abordagem baseada em evidências. O

presente relatório foi elaborado no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, que se realizou na Farmácia Correia de Oliveira (FCO), sob orientação da Dra. Marina Santos e da restante equipa técnica. O estágio teve uma duração total de 840 horas, iniciando-se no dia 4 de janeiro de 2021 terminando no dia 31 de maio de 2021. Este relatório tem como propósito avaliar toda a minha experiência adquirida no decorrer do meu EC.

## **2. Análise SWOT**

Com o término do meu estágio curricular na Farmácia Correia de Oliveira a apreciação e o balanço do mesmo está retratado sob a forma de uma análise SWOT que evidencia os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*) a nível interno e as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) a nível externo.

### **2.1. Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Orientação e integração na equipa**

O facto da Farmácia Correia de Oliveira ser formada por uma equipa jovem fez com que a minha receção na mesma fosse bem conseguida. Logo no meu primeiro dia de estágio, a Dra. Marina Santos fez uma breve apresentação das instalações e dos aspetos gerais da farmácia como o seu horário de funcionamento, os serviços que dispúnhamos, a disposição dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e dos produtos da área de dermocosmética.

Ao longo do meu estágio nunca me senti oprimida, os elementos da farmácia sempre se mostraram acessíveis para me auxiliar em quaisquer dúvidas e inseguranças que eu tivesse.

Acredito, sem sombra de dúvida, que a minha integração na equipa da FCO seja um ponto forte do meu estágio visto que foi uma peça fundamental para a minha aprendizagem e consolidação de competências.

A equipa da FCO é extremamente dinâmica, inovadora e instruída fazendo com que a mesma seja reconhecida como uma farmácia de renome na região de Almeirim.

#### **2.1.2. Autonomia no decorrer do estágio**

Logo nos primeiros dias de estágio foram-me atribuídas tarefas que tinha de cumprir semanalmente como, supervisionar o saldo Saúde da FCO, organizar o quadro *Kaizen*, fazer a conferência de faturas, entre outras funções.

A FCO é uma farmácia com bastante circulação de utentes, o que me obrigou logo de início a ser mais independente e a desenvolver o sentido de responsabilidade ao balcão de atendimento.

A segurança que a equipa depositou em mim fez-me ganhar confiança nas tarefas que estava a desempenhar sendo por isso um ponto forte do meu estágio.

### **2.1.3. Gestão Kaizen**

Se pensarmos na origem da palavra *Kaizen* conseguimos ter uma idealização do que esta metodologia significa. Esta filosofia concerne uma melhoria contínua de qualquer processo (KAIZEN INSTITUTE – **What is Kaizen?**, [s.d.]).

A organização do ambiente da FCO e procedimentos como a receção e disposição dos produtos seguem esta ideologia.

No espaço *back-office* da FCO existe um quadro onde são afixados os objetivos e lemas da equipa, as promoções em vigor, os produtos com baixa rotatividade e com validade limitada, as orientações e procedimentos que nos auxiliam no aconselhamento e atendimento ao balcão e na receção de encomendas.

Na FCO é feita ainda uma reunião, de dois em dois dias, com os vários elementos integrantes da equipa, com a finalidade de serem debatidas sugestões para garantir a eficiência, uniformidade e melhoria dos vários processos.

A meu ver esta metodologia é uma mais-valia para a farmácia e para a equipa porque para além de melhorar a gestão da farmácia permite à equipa manter-se sempre informada do que está a acontecer no momento.

### **2.1.4. Serviços farmacêuticos**

A FCO concede uma série de serviços aos seus utentes, sendo alguns deles, a avaliação do IMC, medição da pressão arterial e monitorização de parâmetros bioquímicos como os triglicéridos, colesterol total e glicémia.

A FCO possui um gabinete de atendimento personalizado para a realização destes serviços, tal facto assegura um ambiente tranquilo e agradável para o utente para que este se sinta confortável para fazer questões e tirar dúvidas, que ao balcão de atendimento não se sentiria cómodo em questionar.

Na minha perspetiva, a execução destes serviços por parte da FCO é um ponto forte, pois durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar estas medições o que me permitiu colocar em prática conhecimentos que adquiri ao longo do meu percurso académico e possibilitou-me contactar e intervir diretamente com o utente.

Para além do que foi referido anteriormente, os serviços farmacêuticos prestados pela FCO permitiram dar resposta e fazer um acompanhamento de doentes “não-COVID-19”, doentes

crónicos, que neste contexto pandémico, a nível hospitalar, tiveram que ficar para “segundo plano”.

### **2.1.5. Programa Ezfy**

O programa Ezfy surgiu em 2019 e conta já com uma série de farmácias aderentes do norte ao sul do país, sendo a FCO uma delas. A Ezfy apresenta diversos programas sendo alguns deles, programa de cessão tabágica, programa de primeira dispensa, entre outros. Este projeto intenta gerar programas que incrementem a segurança e efetividade das terapêuticas farmacológicas dos utentes da farmácia por meio de um acompanhamento que é feito por contacto telefónico (EZFY – As nossas soluções, [s.d.]).

No decorrer do meu estágio curricular tive a oportunidade de intervir no programa de primeira dispensa. Uma das funções que me estava atribuída consistia em abordar os utentes ao balcão de atendimento para a participação voluntária no programa. Os “utentes alvo” teriam de ser utentes que iniciariam uma terapêutica medicamentosa pela primeira vez para o tratamento patologias crónicas como a hipertensão, a diabetes, o colesterol, entre outras. Após a identificação destes casos ao balcão, eu optava por fazer uma abordagem não muito exaustiva ao utente, questionando-lhe qual era a razão para estar a iniciar a toma desse mesmo medicamento. Retirado o máximo de informação possível do utente, o próximo passo era convidá-lo para a fazer parte integrante do programa, explicando-lhe que o acompanhamento que lhe iríamos fazer era através de um contacto telefónico. Para a integração e já com o consentimento do utente para a participação no programa, tínhamos de ter em nossa posse alguns dados pessoais como: o nome completo, o sexo, a idade, o número de contribuinte (NIF) do utente, o nome, a dosagem e posologia do medicamento e a data de início da terapêutica medicamentosa.

Durante o estágio, não tive a oportunidade de fazer eu própria o contacto telefónico, mas tive a possibilidade de assistir a alguns contactos de primeira dispensa realizados pela Dra. Inês Espadinha e pelo Dr. Ivo Simões. Nestas chamadas os meus colegas de equipa tentavam estabelecer um diálogo informal com o utente, para que o diálogo não se tornasse muito massivo, mas nunca fugindo do foco principal da conversa.

No decorrer da primeira, segunda e terceira chamadas telefónicas foram utilizadas questões-chave (sendo algumas delas: sempre iniciou o medicamento no dia X? Desde então tem sentido algum sintoma de diferente que nos queira informar? Tem tomado o medicamento Y todos os dias, à mesma hora? Ou já se esqueceu de alguma toma? Há mais alguma questão que me queira fazer? Posso ser lhe útil em mais alguma dúvida que tenha acerca do novo

medicamento?). Finalizada a chamada as respostas às questões feitas aos utentes eram registadas na plataforma online da Ezfy.

A existência deste programa na FCO ajudou-me a aprimorar a abordagem ao utente e a desenvolver o meu aconselhamento acerca dos diversos medicamentos.

### **2.1.6. Localização do estabelecimento**

A FCO é uma farmácia que se situa num ponto estratégico de Almeirim, encontrando-se isoladamente de outras farmácias na periferia da cidade. Tal facto atrai a atenção de utentes de aldeias vizinhas, por ser a farmácia mais próxima.

A FCO ainda tem outro ponto a seu favor, que é o facto de possuir um parque de estacionamento à sua frente, o que se torna apelativo para os utentes.

Considero então que a localização da FCO seja um ponto forte do meu estágio porque permitiu-me entrar em contacto com uma diversidade de utentes obrigando-me a adequar o meu discurso e aconselhamento consoante o tipo de cliente que se encontrava à minha frente.

### **2.1.7. Dinamismo na farmácia**

Um dos fatores que mais me agradou na FCO foi o facto de ser constituída por uma equipa dinâmica e empreendedora. A equipa da FCO procura manter sempre uma relação próxima com os seus utentes, criando atividades como sorteios e rastreios para interagir e atrair os mesmos.

Ao longo do meu estágio foram feitas atividades alusivas a dias festivos como o Dia dos Namorados, Carnaval, Dia da Mulher, Dia do Pai, Páscoa, Dia da Mãe e Dia Mundial da Hipertensão Arterial. Nestes dias específicos eram criadas promoções referentes ao dia em questão, onde se trabalhavam marcas parceiras do gosto dos utentes e/ou produtos que apresentassem baixa rotatividade. Todas estas atividades eram publicadas nas redes sociais da farmácia, onde eu fui responsável por algumas delas.

A FCO aliou-se ainda à Campanha Nacional de Sensibilização para o Cancro Colorretal, com vista a consciencialização deste problema por parte da população, que por sua vez teve uma boa adesão pelos utentes da região.

Durante o estágio, a FCO em parceria com uma marca de dermocosmética, LIERAC, criaram dias específicos em que os utentes, através de uma marcação, poderiam deslocar-se à farmácia

para ser-lhes feita uma avaliação da pele e cabelo por uma conselheira técnica da marca, de forma gratuita.

Acredito que o dinamismo na farmácia seja um ponto forte do meu estágio porque permitiu que eu me envolvesse mais com a equipa e com os utentes e ajudou-me a desenvolver e aprofundar conhecimentos na área da dermocosmética e suplementação alimentar.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Associação nome comercial / Denominação Comum Internacional**

Ao longo do meu percurso académico no MICEF, a formação que nos dão referente aos medicamentos que estão ao nosso dispor no mercado, é apoiada na denominação comum internacional (DCI), o que tem como consequência uma redução do conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos.

No decorrer do meu estágio, quando passei para o atendimento ao balcão notei que tinha algumas dificuldades em associar o nome comercial do medicamento ao princípio ativo constituinte do mesmo. Até me familiarizar com os nomes comerciais do medicamento, algumas das vezes recorria aos meus colegas de equipa para me ajudarem e noutras situações utilizava o programa informático. O facto de o Sifarma® possibilitar a criação de fichas de utentes e de ficar registado o histórico medicamentoso do utente, foi uma ferramenta que me auxiliou no atendimento.

Ainda que eu considere este fator um ponto fraco do meu estágio, tenho a consciência que tal entrave foi ultrapassado com o tempo de experiência que foi adquirindo ao balcão.

### **2.2.2. Dificuldade no aconselhamento ao nível da veterinária**

O aconselhamento farmacêutico é o pilar central da nossa atividade. Como já foi referido anteriormente a farmácia comunitária é um dos meios que temos ao nosso dispor, onde profissionais de saúde como nós, podem contactar diretamente com a população. Na FCO existe uma secção dedicada à parte veterinária, onde podemos encontrar uma panóplia de produtos, mas dentro desses a maioria são desparasitantes internos e externos e produtos de higiene para animais de companhia. Com o aumento da preocupação e cuidado dos animais de estimação, os utentes procuram cada vez mais o bem-estar de saúde dos seus animais, recorrendo muitas das vezes a um aconselhamento de um farmacêutico.

Embora o MICF me tenha proporcionado conhecimentos nesta área, considero que existem algumas lacunas na minha instrução. Ao longo do meu estágio senti-me muito insegura nesta área tendo de recorrer com frequência aos meus colegas de equipa, principalmente ao Dr. Filipe, que era o farmacêutico responsável por esta secção. Para melhorar o meu aconselhamento veterinário senti que foi importante ter o apoio e compreensão dos meus colegas, que sempre se mostraram dispostos a esclarecer-me qualquer dúvida que eu apresentasse, mas também considero que foi importante as formações que a FCO me proporcionou na área.

### **2.2.3. Robô**

Na zona de *back stage* da FCO existe um robô onde são armazenados a maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM. A meu ver este é um ponto fraco do meu estágio porque impossibilitou-me de ter um contacto físico e direto com os produtos. Tal facto dificultou-me, ainda mais, a associação do nome comercial do medicamento ao seu princípio ativo e complicou a minha familiarização com as caixas dos produtos.

No atendimento ao balcão, presenciei situações em que o utente desconhecia o laboratório do seu medicamento, logo a única alternativa que tinha era retirar as caixas, uma a uma do robô, para poder expor ao utente, o que se tornava um processo demoroso.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Sifarma® Módulo de Atendimento**

O Sifarma® Módulo de Atendimento foi o sistema que eu utilizei no atendimento ao balcão, ao longo do meu estágio na FCO. Este sistema permite às farmácias, apoiar processos de gestão e ao nível do atendimento, sendo que o foco final do mesmo é garantir um melhor aconselhamento ao utente. A FCO neste momento encontra-se a usar dois sistemas, o Sifarma 2000®, maioritariamente para entrada de encomendas e o Sifarma® Módulo de Atendimento, para os restantes processos.

A meu ver o novo módulo de atendimento do Sifarma® é um sistema muito mais intuitivo, completo, simples e rápido quando comparado com o antigo. Visualmente, o novo módulo é muito mais apelativo.

Durante o meu estágio, o Sifarma® Módulo de Atendimento auxiliou-me no atendimento ao balcão, porque tinha ao meu dispor esta ferramenta que me possibilitava ter acesso à ficha do

utente de forma rápida, conseguindo visualizar os dados pessoais do mesmo e o histórico de produtos que o utente costuma comprar na FCO. Para além disso, quando me surgia alguma dúvida sobre algum produto, eu de forma muito breve conseguia dispor de toda a informação sobre o mesmo, tais como: a sua composição, a sua posologia, as suas contra-indicações, as suas interações medicamentosas e as suas reações adversas.

Algumas das vantagens do novo sistema relativamente ao antigo são, a criação e aplicação de campanhas e descontos de uma forma muito simples, permitir separar as faturas por produtos e/ou por utentes, o que torna o atendimento ao utente muito mais prático e rápido.

Tendo em conta que no MICF me instruíram para o uso do Sifarma 2000<sup>®</sup>, considero que tenha sido uma ótima oportunidade ter estagiado numa farmácia com o novo sistema.

### **2.3.2. Cartão saúde**

O cartão saúde é um cartão que permite ao utente acumular pontos, quando compra algum produto de saúde e bem-estar e MNSRM. Os pontos que o utente vai acumulando no seu cartão têm validade de 1 ano e podem ser trocados por produtos presentes nos catálogos de pontos ou descontados em vales de dinheiro que podem ser usados para pagar uma conta na farmácia.

A FCO é uma das farmácias aderentes. Desde o começo que a equipa me ensinou e demonstrou as vantagens que este cartão podia ter para bem-estar do utente. Ao longo do estágio tive a oportunidade de participar na atribuição e rebate de pontos, o que me possibilitou entender que o Cartão Saúde é uma forma de manter a satisfação do utente e com isto se fidelizar à FCO.

### **2.3.3. Formações**

No decorrer do meu estágio na FCO foi-me dada a oportunidade de assistir e participar em várias formações nas mais diversas áreas. Assisti a formações na área de dermocosmética, sendo uma delas, a URIAGE<sup>®</sup>, na área de veterinária presenciei uma formação da FRONTLINE<sup>®</sup> e na área de suplementação foi-me apresentada a gama da TILMAN<sup>®</sup>.

As formações que me foram concedidas eram centradas em publicitar a gama em questão, mas também tinham como objetivo atualizar as capacidades técnicas e científicas da equipa da farmácia. Senti que foi uma mais-valia poder presenciar estas formações, pois permitiu melhorar e atualizar o meu conhecimento e as minhas capacidades no aconselhamento ao balcão.

#### **2.3.4. Rastreios**

Durante o meu estágio tive oportunidade de participar em dois rastreios. No dia 17 de maio, de forma a celebrar o Dia Mundial da Hipertensão arterial, a FCO realizou um rastreio gratuito de hipertensão. O outro rastreio gratuito que se sucedeu foi do colesterol, no dia 28 de maio. Este rastreio em concreto, era patrocinado pela TILMAN®. Em ambos os rastreios foram realizadas marcações, durante os dias que antecediam o rastreio em si, de forma a agilizar o tempo e de maneira a organizar a equipa para o dia.

No dia de cada rastreio, de acordo com a marcação que o utente tinha feito, convidávamos o utente a entrar no gabinete e estabelecíamos uma pequena conversa informal para que o mesmo se sentisse mais cómodo. Seguidamente fazíamos a medição dos respetivos parâmetros e consoante o valor que nos era dado, era feito o melhor aconselhamento.

Para mim, o facto de ter tido oportunidade de participar nestes dois rastreios, foi uma mais-valia, pois permitiu-me estabelecer um contacto mais próximo com utente e permitiu-me colocar em prática conhecimentos teóricos aprendidos ao longo do MICF.

#### **2.3.5. Dispensa de medicamentos hospitalares: COVID-19**

A pandemia mundial – COVID-19 obrigou diversos setores a adaptarem-se à realidade que hoje vivemos.

De forma a garantir a continuidade do acesso à medicação hospitalar aos utentes em ambulatório, este serviço passou a ser implementado temporariamente na farmácia comunitária.

A dispensa deste tipo de medicamentos nas farmácias comunitárias permitiu um menor fluxo de utentes para o hospital, contribuindo assim para uma menor exposição ao vírus, não colocando o utente em risco de contágio.

A realização deste tipo de serviço pela FCO deu-me a possibilidade de conhecer alguns dos medicamentos cedidos somente em meio hospitalar e de conhecer as particularidades e apropriações das formulações que são feitas para o utente em questão.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Pandemia COVID-19**

A pandemia de Covid-19 alterou a nossa realidade, trazendo muitas incertezas às nossas vidas. O tempo passou a ser, aparentemente, algo a ser reconsiderado a partir de agora. Mudar e readaptar-se face à situação atual são duas ações que fazem parte desta nova fase. As farmácias comunitárias e as suas equipas tiveram de se adaptar à pandemia atual da COVID-19 não só em aspetos físicos, mas também em termos comportamentais. As farmácias são estabelecimentos com bastante movimento e tentam atender às necessidades de diversas faixas etárias. Assim sendo, determinadas medidas tiveram de ser tomadas, tais como a implementação de sinalética indicadora da distância de segurança, a colocação de acrílicos nos balcões de atendimento e a presença de álcool gel na entrada da farmácia e em todos os balcões, seguindo sempre as indicações da DGS. Estas medidas permitiram minimizar o contacto direto entre o utente e os produtos expostos na farmácia bem como o contacto direto com o farmacêutico, com o objetivo de prevenir a propagação da pandemia nestes estabelecimentos. Durante o meu estágio senti que este fator foi um entrave tanto ao nível do meu atendimento ao balcão como a nível da minha aprendizagem. Devido à COVID-19 os serviços farmacêuticos prestados pela FCO ficaram temporariamente indisponíveis e a maior parte das formações prestadas pela farmácia tiveram de ser realizadas por via zoom. Ao longo da minha experiência ao balcão denotei que alguns utentes estavam saturados e indignados com a situação que hoje estamos a viver, mostrando-se pouco recetivos e com pouca paciência para o aconselhamento que eu lhes estava a fornecer.

### **2.4.2. Descrédito pelos estagiários**

Na FCO durante os primeiros meses de estágio, senti que por parte dos utentes os estagiários não eram reconhecidos. Passei por situações em que o utente que estava a minha frente se recusava a ouvir qualquer aconselhamento ou palavra que eu lhe tivesse a dizer, pedindo-me para ser atendido por outro farmacêutico. Entendo que seja importante para o utente, ser atendido por um profissional de saúde mais experiente, pois confere-lhes e transmite-lhes maior segurança, no entanto esta foi uma barreira que tive de ultrapassar aos poucos e que me atrasou na aplicação e evolução das minhas competências profissionais e sociais.

### 3. Casos Clínicos

#### Iº Caso Clínico

O utente D.A de 22 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se de dor e inchaço abdominal, relatando que estava com dificuldade em defecar. Não fazia qualquer medicação, sem doença diagnosticada.

A fim de compreender melhor os sintomas, coloquei-lhe algumas questões: “Quantas vezes costuma defecar por dia ou por semana normalmente?”, “Qual a consistência das suas fezes?”, “Há quanto tempo se sente obstipada?”, “Já tentou aliviar a obstipação com aumento de alimentos com fibras, como vegetais e frutos?”, “Ingere bastantes líquidos diariamente?”, “Já tomou algum medicamento laxante?”, “Fez alguma alteração na sua rotina?”. À primeira e segunda questão o utente respondeu que normalmente defecava 3 a 4 vezes por semana e que a consistência das suas fezes das últimas vezes que defecou eram duras. Perante a terceira questão o utente referiu que já não conseguia ir à casa de banho há 8 dias e que lhe estava a causar um grande desconforto. Face à quarta e quinta questão o utente D.A relatou ter procurado na internet alternativas não farmacológicas para defecar afirmando que nada ajudou, acrescentando ainda que não bebia muita água. Relativamente à sexta questão, o utente alegou nunca ter tomado um medicamento laxante. Perante a última questão, o utente afirmou que se encontrava em época de exames e que a sua alimentação nem sempre era a mais correta, sentindo-se também bastante stressado.

Tendo em conta as questões feitas e os sintomas apresentados observei tratar-se de um caso de obstipação, uma patologia bastante comum que afeta todas as idades e condiciona significativamente a qualidade de vida e que se caracteriza pela dificuldade ou insuficiência repentina, na eliminação espontânea e regular de fezes. Algumas das causas funcionais que podem estar por de trás desta patologia são: dietas pobres em fibras e/ou líquidos, negligência em defecar quando há vontade, alteração de estilo de vida (alimentação, viagens, fadiga), vida sedentária, entre outros fatores.

Posto isto, aconselhei a Lactulose da Farmoz, MNSRM, xarope líquido viscoso. A lactulose pertence a um grupo de laxantes osmóticos, esta atinge o cólon na sua forma inalterada e é decomposta pela flora bacteriana em ácidos orgânicos de baixo peso molecular, levando a uma diminuição do pH no lúmen do cólon e conseqüentemente a um aumento do volume do conteúdo lá existente através de um efeito osmótico. Informei o utente que deveria utilizar o copo medida, para administrar 30ml de xarope ao final do dia e acrescentei que o efeito

poderia não ser imediato, realçando que poderia levar alguns dias até se verificar a regularização da defecação. Salientei ainda que era importante ingerir bastantes líquidos, fazer uma dieta rica em fibras, nos tempos livres tentar fazer mais exercício físico e criar hábitos intestinais.

## **2º Caso Clínico**

O utente M.S de 35 anos, aparentemente saudável, dirigiu-se à farmácia da parte da tarde, com a finalidade de procurar um aconselhamento para o tratamento de uma queimadura que tinha feito no braço, no próprio dia ao almoço, enquanto fritava batatas fritas. Queixou-se de imensa dor na zona local e acrescentou ainda que mal sentiu o óleo a cair no braço, o colocou de baixo da torneira para escorrer água fria.

Perante isto, pedi então ao senhor para me mostrar a lesão e, aparentemente, a zona onde salpicou o óleo apresentava-se avermelhada e irritada, mas sem a presença de bolhas.

Tendo em conta o aspeto da lesão, calculei que se tratasse de uma queimadura de 1º grau, indicando ao utente dois produtos, o Biafine<sup>®</sup>, para a cicatrização da pele, e o Ben-u-ron<sup>®</sup> 500mg em comprimidos, para as dores que sentia.

O Biafine<sup>®</sup>, MNSRM, é uma emulsão cutânea que é constituída por diversos excipientes, sendo que a sua substância ativa é a Trolamina. Esta emulsão é indicada no tratamento de feridas superficiais não infetadas, em queimaduras de 1º grau e em caso de eritema solar. Indiquei ao senhor M.S, que deveria aplicar uma camada espessa de Biafine<sup>®</sup> sobre a zona afetada, de forma que sentisse a sua penetração na pele. Acrescentei que devia aplicar a emulsão, 2 a 4 vezes ao dia até o desaparecimento da lesão.

Como o utente se queixava de muita dor na zona local e referiu que tinha de ir trabalhar, recomendei o uso de Ben-u-ron<sup>®</sup> 500mg, de 8h em 8h durante 3 dias.

O Ben-u-ron<sup>®</sup> 500mg em comprimidos, têm como princípio ativo, o paracetamol, que tem funções analgésicas e antipiréticas, estando indicado para o tratamento de febre, dores de cabeça, dores de dentes e ouvidos, dores menstruais, dores traumáticas, musculares e articulares cuja intensidade seja ligeira a moderada.

No terminar do atendimento, aconselhei o utente a não tapar a queimadura com qualquer tecido, a evitar a sua exposição ao sol, pedi-lhe para evitar colocar qualquer produto químico em cima da ferida e a beber muita água. Adverti o utente para visitar um médico caso o aspeto da lesão piorasse e/ou aparecesse bolhas.

### 3º Caso Clínico

O utente V.O dirigiu-se à farmácia, acompanhado pelo filho E.O de 15 anos, relatando que após ter frequentado as piscinas municipais, desenvolveu comichão entre os dedos dos pés apresentado a pele fragilizada e ligeiramente esbranquiçada. Acrescentou que embora o tenha advertido para a utilização de chinelos de dedo, o adolescente negligenciou as considerações do pai verificando-se um agravamento gradual da situação. Termina referindo que o aparecimento do mau cheiro e vermelhidão da pele, motivaram a ida à farmácia.

Perante os sintomas apresentados considerei tratar-se de um caso de pé de atleta, infeção fúngica da pele causada pelo um grupo de fungos designado de dermatófitos. Os ambientes quentes e húmidos favorecem a proliferação destes microrganismos, nomeadamente, balneários, chuveiros ou piscinas públicas. Recomendei a utilização do Canesten Unidia®, MNSRM, um creme cuja substância ativa é o bifonazol, um antifúngico indicado no tratamento do pé de atleta e/ou outras infeções fúngicas da pele, que apresenta igualmente propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias. Indiquei que deveria realizar apenas uma aplicação diária, após a higienização dos pés, preferencialmente à noite antes de deitar, durante 3 semanas, empregando uma camada fina na área afetada. Aconselhei que após a lavagem dos pés, procedesse à correta secagem dos pés, em especial entre os dedos.

## 4. Conclusão

Finalizado o meu estágio na Farmácia Correia de Oliveira, posso afirmar que esta experiência foi fulcral para assimilar todos os procedimentos e funções da farmácia comunitária e entender o papel relevante do farmacêutico na promoção da saúde pública.

O MICF deu-me a oportunidade de colocar em prática, todos os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de cinco anos. A minha experiência em farmácia comunitária foi muito positiva e extremamente recompensadora, pois permitiu-me estabelecer um contacto direto com o utente e de participar ativamente em tarefas diárias na farmácia.

A nível pessoal, sinto que melhorei a minha capacidade de comunicação e de relacionamento interpessoal. Foi com um enorme prazer que estagiei na FCO, e acarreto comigo todos os momentos bons que vivi, enquanto membro desta grande e calorosa equipa.

Termino, referindo que esta etapa superou as minhas expectativas, tanto a nível pessoal como a nível profissional, e sei que tudo o que assimilei ao longo do estágio curricular ser-me-á útil para a minha carreira, enquanto futura farmacêutica.

## **5. Referências Bibliográficas**

EZFY – **As nossas soluções** [Consultado a 12 de junho de 2021]. Disponível em:  
<https://www.ezfy.eu/as-nossas-solucoes>

KAIZEN INSTITUTE – **What is Kaizen?** [Consultado a 12 de junho de 2020]; Disponível em:  
<https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>

## **PARTE II**

### **MONOGRAFIA**

“Efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa* L. no tratamento da epilepsia em cães e gatos”

Orientador: Professor Doutor António Paranhos

## Resumo

Gatos e cães têm permanecido ao lado de humanos por dezenas de milhares de anos. Os nossos companheiros de vida também sofrem doenças e passam pelo sofrimento. O envelhecimento, as patologias, a dor e a tristeza são alguns fatores que estão presentes igualmente nos nossos animais, e como tal, temos de cuidar deles.

A epilepsia é um distúrbio neurológico que ocorre com frequência em cães e gatos, mas, se tratado, eles conseguem viver uma vida normal.

Atualmente estes animais já têm ao seu dispor um tratamento convencional antiepilético, que se inicia perante o historial clínico dos mesmos, com o objetivo de estabilizar os sintomas que os animais apresentam.

Com o avanço da tecnologia e da ciência, surgem todos os dias, novas descobertas sobre a patologia nestes animais e acerca dos guias de atuação para o tratamento do estado epilético. Estudos realizados nos últimos anos demonstram a existência de uma correlação positiva entre a melhoria dos sintomas da patologia e o uso de compostos da *Cannabis sativa* no seu tratamento.

A *C. sativa* é uma planta extremamente complexa e apresenta uma diversidade de compostos que aparentam ter um grande potencial terapêutico nas mais diversas patologias, tanto em animais como em humanos.

Um dos compostos ativos de eleição, pela sua suposta segurança e respetiva eficácia, é o canabidiol. Esta substância tem sido estudada, para ser usada no tratamento da epilepsia em animais.

Neste sentido, a abordagem desta monografia passa pela revisão das descobertas mais recentes relativamente à capacidade desta planta alterar e melhorar o estado patológico destes animais.

**Palavras-chave:** epilepsia; cães; gatos; sistema endocanabinoide; *Cannabis sativa*; canabidiol.

## Abstract

Cats and dogs have sided with humans for tens of thousands of years. Our companions in life also suffer illness and suffering. Aging, pathologies, pain and sadness are some factors that are equally present in our animals, and as such, we have to take care of them.

Epilepsy is a neurological disorder that occurs frequently in dogs and cats, but if treated, they can live a normal life.

Currently, these animals already have at their disposal a conventional antiepileptic treatment, which begins with their clinical history, with the aim of stabilizing the symptoms that the animals present.

With the advance of technology and science, new discoveries about the pathology in these animals and about the action guides for the treatment of the epileptic state emerge every day. Studies carried out in recent years demonstrate the existence of a positive correlation between the improvement in the symptoms of the pathology and the use of *Cannabis sativa* compounds in its treatment.

*C. sativa* is an extremely complex plant and presents a diversity of compounds that appear to have great therapeutic potential in the most diverse pathologies, both in animals and in humans.

One of the active compounds of choice, for its supposed safety and respective efficacy, is cannabidiol. This substance has been studied to be used in the treatment of epilepsy in animals.

In this sense, the approach of this monograph involves a review of the most recent discoveries regarding the capacity of this plant to change and improve the pathological state of these animals.

**Keywords:** epilepsy; dogs; cats; endocannabinoid system; *Cannabis sativa*; cannabidiol.

## Lista de Siglas e Acrónimos

AEA – Anandamida  
ALP – fosfatase Alcalina  
ALT – Alanina Aminotransferase  
AST – Aspartato Aminotransferase  
AUC – Área sob a Curva  
CBC – Canabicromeno  
CBD – Canabidiol  
CBDA – Ácido Canabidiólico  
CBG – Canabigerol  
CBN – Canabinol  
CBR – Recetor canabinóide  
CK – Creatina Quinase  
C<sub>máx</sub> – Concentração Máxima  
COX-2 – Ciclooxygenase-2  
DAGL – Diacilglicerol Lipase  
ECB – Endocanabinóide  
FAAH – Amida Hidrolase de Ácido Graxo  
FABP – Proteína de Ligação a Ácidos Graxos  
FLC $\beta$  – Fosfolipase C beta  
IVETF – The International Veterinary Epilepsy TaskForce  
MAGL – Monoacilglicerol Lipase  
MRT – Tempo de Residência Médio  
NADA – N-araquidonoil dopamina  
NAPE-FLD – N-Araquidonilfosfatidiletanolamina fosfolipase D  
NAT – N-Aciltransferase  
RCB1 – Recetor canabinóide do tipo 1  
RCB2 – Recetor canabinóide do tipo 2  
SEC – Sistema endocanabinóide  
T<sub>1/2</sub> – Tempo de Semi-vida  
THC – Tetrahydrocannabinol  
THCA – Ácido Tetrahydrocannabinólico  
THCV – Tetrahydrocannabivarina  
T<sub>máx</sub> – Tempo para a Concentração Máxima  
VCM – Volume Corpuscular Médio

# I. Introdução

No mundo atual em que hoje vivemos os animais de estimação deixaram de ser simplesmente animais e passaram a fazer parte do nosso contexto familiar e ficando cada vez mais próximos do convívio humano.

Deste modo, tendo em conta a enorme relevância que os animais de estimação têm agora nas nossas vidas, a preocupação com o seu bem-estar de saúde registou um aumento abrupto (Berendt M, 2004).

Segundo algumas referências, a epilepsia é definida como um evento onde existe perda súbita do controlo, onde ocorrem convulsões que se iniciam e terminam de forma súbita (Pakozdy, Halasz and Klang, 2014).

A epilepsia pode advir de uma imensidade de fatores, sendo por isso relevante encontrar a sua etiologia. Para a execução da terapia antiepilética temos de conhecer a sua causa primária.

Atualmente já dispomos de um bom arsenal de fármacos antiepiléticos para o tratamento da epilepsia em animais de companhia, dentre os quais se destacam o fenobarbital e o brometo de potássio que por sua vez são considerados os fármacos de eleição (Charalambous, Brodbelt and Volk, 2014; Deabold *et al.*, 2019; McGrath *et al.*, 2019).

O que acontece é que as terapias convencionais para o tratamento da epilepsia têm demonstrado alguns efeitos secundários indesejáveis e, em alguns casos, o tratamento aparenta ser ineficaz (Gabriel Carvalho de, 2020; Landa, Sulcova and Gbelec, 2016; Rosenberg *et al.*, 2015).

Tal facto, potencia a busca de novas alternativas, por parte dos donos, para remediar o quadro clínico do seu animal. É aqui que a *Cannabis sativa* ganha ênfase (Rosenberg *et al.*, 2015).

A *C. sativa* é uma planta amplamente estudada e usada para imensos fins há vários séculos, existindo relatos de que a mesma era usada para fins terapêuticos em 2700 aC, auxiliando no tratamento da prisão de ventre, malária, dores e na estimulação do apetite. Embora, atualmente, seja considerada uma substância ilícita, as propriedades terapêuticas que esta planta possui não foram esquecidas e continuam a ser estudadas. Nos dias que correm a *Cannabis sativa* já é uma planta aprovada para uso medicinal em humanos no tratamento de várias patologias, mostrando-se bastante eficaz (Rosenberg *et al.*, 2015).

Tal circunstância, associada à estreita relação que os donos têm com os seus animais de estimação, tem despertado um enorme interesse na comunidade pela possibilidade do uso da *C. sativa* no tratamento de diversas enfermidades dos seus companheiros. Posto isto, um dos

objetivos deste trabalho é dar a conhecer o enorme potencial que a *C. sativa* apresenta, para ser considerada uma planta promissora no tratamento da epilepsia em animais de estimação.

## 2. Contextualização da Epilepsia

Tal como já foi referido na introdução, a epilepsia é uma das doenças de foro neurológico mais comum em cães e gatos (Camps, Amat and Manteca, 2019; O'Neill *et al.*, 2020). É uma patologia episódica caracterizada por ter a potencialidade de gerar ataques convulsivos e provocar alterações paroxísticas com propensão a serem recorrentes (Berendt M, 2004; Gabriel Carvalho de, 2020; Pakozdy, Halasz and Klang, 2014; Volk, 2015).

A epilepsia não se centra somente na ocorrência de convulsões, pois existem mais fenómenos que podem levar à ocorrência destes eventos (Gesell *et al.*, 2013). As convulsões estão normalmente associadas a distúrbios do sistema nervoso autónomo e este por sua vez, controla uma série de eventos básicos e essenciais na vida do animal (Pakozdy, Halasz and Klang, 2014).

Uma convulsão pode definir-se como sendo um episódio transitório onde existe uma atividade anormal neuronal que tende a ser exacerbada e sincronizada no córtex cerebral provocando uma diversidade de manifestações clínicas nos animais de companhia (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

O ataque epilético em si, centra-se num fenómeno anormal súbito e momentâneo onde podem ocorrer alterações ao nível da consciência, a nível motor e sensorial por parte do animal. Uma particularidade da epilepsia cinge-se no facto das manifestações clínicas no animal seguirem um padrão repetitivo, ou seja, tanto os sintomas como os ataques convulsivos mantêm-se similares de episódio para episódio (Benetti and Torres, 2011; Pakozdy, Halasz and Klang, 2014).

É importante ainda delimitar outros conceitos como:

- *Status epilepticus* (tradicionalmente conhecido por Estado de Mal Epilético Convulsivo) – Atualmente é descrito como sendo uma convulsão contínua que dura no mínimo cinco ou mais minutos ou quando ocorre duas ou mais crises convulsivas discretas entre as quais não há recuperação de consciência (Berendt *et al.*, 2015).
- Crises convulsivas em *Cluster* – São definidas clinicamente como sendo duas ou mais convulsões que ocorrem num período de 24 horas em que entre elas há retoma da consciência (Berendt *et al.*, 2015).

<b>ESTÁGIOS</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>	<b>DURAÇÃO</b>
<i>PRÓDOMO</i>	Período inicial que antecede o começo (propriamente dito) de uma convulsão. Nesta fase o animal adota outra postura e tem comportamentos considerados anormais (ficam mais agitados ou com medo)	A duração desta fase é muito variável, pode ser horas ou até mesmo dias. (Benetti and Torres, 2011)
<i>AURA</i>	Neste estágio o animal começa a exibir padrões comportamentais excessivos e diferentes do normal como o ladrar e a salivação. Esta fase é muito subjetiva. O animal comporta-se como se estivesse a prever o começo da convulsão.	A duração desta fase vai desde minutos até horas. (Benetti and Torres, 2011)
<i>ICTUS</i>	É o evento convulsivo propriamente dito. Inclui diferentes quadros clínicos, mas tende a manifestar-se por um tónus muscular involuntário juntamente com ações e sensações anormais por parte do animal.	Duração de segundos a minutos. (Benetti and Torres, 2011)
<i>PÓS-ICTAL</i>	Esta fase sucede imediatamente a convulsão em si. O animal apresenta comportamentos estranhos e inadequados tais como: delírio, letargia, perda de visão, sede e fome. Tem de se saber diferenciar bem este período pois pode ser confundido com outros episódios paroxísticos tais como a síncope, narcolepsia e cataplexia (Benetti and Torres, 2011)	Duração de segundos até horas.

**Quadro 1** - Estágios de uma crise epiléptica.

## 2.1. Tipos de convulsões

De acordo com a terminologia apresentada pela IVETF em 2015 atualmente existem dois tipos de convulsões: as crises focais e as crises generalizadas (Hasegawa, 2016). A principal diferença entre as duas reside principalmente na parte do cérebro (zona epiletogénica) que se encontra envolvida com o aparecimento dos sinais e sintomas característicos das convulsões epileptiformes (Berendt *et al.*, 2015; Hasegawa, 2016; Pakozdy, Halasz and Klang, 2014).

A zona sintomogénica é definida como a região do córtex cerebral que é responsável pelo aparecimento dos sintomas ictais. Apesar de ser um desafio, para os donos dos animais, conseguir detetar os sinais e sintomas alertas que preveem o início de uma convulsão, é de

enorme relevância a identificação dos mesmos para se conseguir prever a lateralidade e/ou o início da crise epileptiforme (Berendt *et al.*, 2015). Resumindo, o quadro clínico que o animal apresenta espelha a função da área que foi afetada (Hasegawa, 2016).

### **2.1.1. Crises epiléticas focais**

As crises epiléticas focais subdividem-se entre duas categorias: as simples e as complexas. A principal diferença entre as duas baseia-se na perda ou não da consciência do animal.

Na crise simples a consciência permanece e na crise complexa ocorre uma alteração da consciência (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

As crises epiléticas focais são marcadas por sinais lateralizados e podem provocar alterações ao nível do sistema nervoso autónomo, motor e comportamental.

O sistema nervoso autónomo engloba o sistema nervoso simpático e o sistema nervoso parassimpático e como tal controla determinados processos internos como: frequência cardíaca e respiratória, a digestão, a produção de líquidos corporais e a defecação (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

Aquando de uma crise epilética focal apesar de raro é possível que exista hiper salivação, aparecimento de pupilas dilatadas e perda de controlo da defecação entre outros sintomas gastrointestinais (Benetti and Torres, 2011).

A nível motor os sinais clínicos podem existir espasmos faciais rítmicos como por exemplo, o virar da cabeça repetidamente, pestanejar rítmico e contrações faciais.

A inquietação e a procura de atenção por parte do animal são sinais comportamentais que refletem um padrão de iniciação de uma crise epilética focal.

### **2.1.2. Crises epiléticas generalizadas**

As crises epiléticas generalizadas implicam que ambos os hemisférios cerebrais estejam envolvidos, contrariamente às crises epiléticas focais, estas envolvem necessariamente a perda da consciência por parte do animal (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015). As crises generalizadas podem ser primárias ou secundárias:

- Crises generalizadas primárias são aquelas que se iniciam logo com o envolvimento bilateral dos hemisférios.
- Crises generalizadas secundárias derivam da evolução de uma crise epilética focal.

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>DESCRIÇÃO</b>
<b>TÓNICA</b>	Ocorre uma contração muscular involuntária e que é contínua que tende a ser extremamente exacerbada. Pode durar alguns minutos.
<b>CLÓNICA</b>	É uma contração muscular que tende a ter uma duração curta e que ocorre de forma repetitiva.
<b>TÓNICA-CLÓNICA</b>	Acaba por ser uma sequência que deriva da junção das duas manifestações referidas acima. (exemplo: manifestação clónica-tónica).
<b>MIOCLÓNICA</b>	Corresponde a uma contração muscular involuntária e repetitiva de um conjunto de músculos ou de um só músculo.
<b>ATÓNICA</b>	Perda súbita e repentina do tónus muscular (cataplexia) que leva ao colapso do animal.

**Quadro 2** - Manifestações epileptiformes generalizadas que podem ocorrer durante um quadro convulsivo (Berendt *et al.*, 2015).

### 3. Classificação da epilepsia

A epilepsia pode ser classificada como: epilepsia idiopática, epilepsia sintomática e epilepsia sintomática provável.

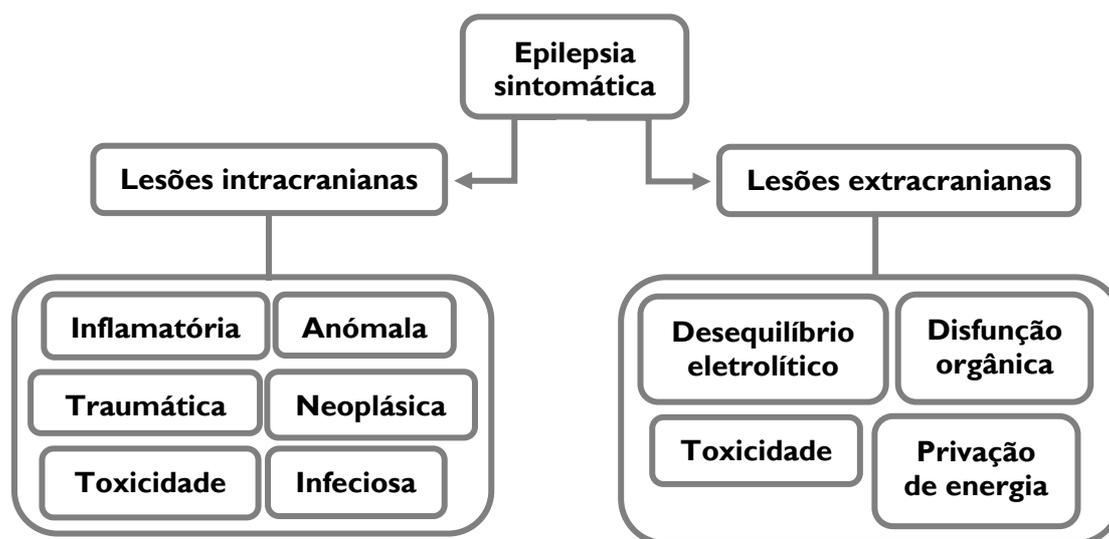
#### 3.1. Epilepsia idiopática

É um tipo de epilepsia em que a sua origem é desconhecida. Como o nome indica (idiopática), ela ocorre naturalmente ou sem razão aparente identificada (Pakozdy, Halasz and Klang, 2014). Neste tipo de epilepsia existe uma redução no limiar convulsivo o que faz que quando exista uma descarga neuronal nos dois hemisférios cerebrais ocorra a crise epilética propriamente dita (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

Para além de não existir indícios de causas intracranianas, os animais nos períodos que intervalam as crises apresentam-se neurologicamente normais. Pressupõe-se que a razão por de trás da origem da epilepsia idiopática seja de carácter genético, sendo que existe uma predisposição para animais de raça pura e afeta mais cães do que gatos (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).

### 3.2. Epilepsia sintomática

A epilepsia sintomática é a mais comum em gatos e está associada a lesões estruturais intracranianas e lesões extracranianas que indiretamente afetam o sistema nervoso central. Uma das diferenças da epilepsia sintomática para a epilepsia idiopática é que nos períodos entre as crises os animais apresentam danos neurológicos (Benetti and Torres, 2011; Berendt *et al.*, 2015).



**Figura 1** - Identificação das causas intracranianas e extracranianas da epilepsia sintomática (Benetti and Torres, 2011).

### 3.3. Epilepsia sintomática provável

A epilepsia sintomática provável é o termo que se usa quando há uma patologia por de trás, porém não se consegue diagnosticar a sua causa com os meios diagnósticos que atualmente temos ao nosso dispor. Um animal com epilepsia sintomática provável pode ser por exemplo, um caso em que a terapêutica anticonvulsiva instituída não esteja a obter qualquer tipo de resposta (Berendt *et al.*, 2015).

## 4. Sistema endocanabinoide

O sistema endocanabinoide, até onde conhecemos, encontra-se envolvido com a manutenção da homeostase do corpo de todos os mamíferos. É um sistema regulatório complexo e que se encontra amplamente distribuído por todo o organismo do animal (Silver, 2019; Stasiłowicz *et al.*, 2021).

O SEC controla cinco atividades principais, tais como: relaxar, comer, esquecer, proteger e dormir. Num nível mais aprofundado podemos dizer ainda que o SEC abrange outras funções como: a dor, a inflamação, a apoptose, o metabolismo, a digestão, o apetite e padrões de sono (Brutlag and Hommerding, 2018).

O sistema endocanabinoide é um sistema endógeno de sinalização celular. O SEC é composto por três elementos fundamentais que são: os recetores canabinoides (CBRs), os ligandos endógenos dos CBRs, também conhecidos por endocanabinoides (ECBs) e pelas enzimas que estão envolvidas na ativação e decomposição dos ligandos (ECBs) (Silver, 2019).

É de enorme importância, a compreensão e o aprofundamento do conhecimento acerca deste sistema pois abre portas para a exploração de novos alvos terapêuticos dando oportunidade, à entrada de novas moléculas terapêuticas que até então eram subvalorizadas (Silver, 2019).

### 4.1. Recetores endocanabinoides

Os recetores endocanabinoides encontram-se amplamente distribuídos pelos diversos tecidos do organismo. As suas localizações distintas permitem estabelecer comunicações entre sistemas distintos, o que permite proporcionar um equilíbrio biológico (Gesell *et al.*, 2013).

Os CBRs são recetores que se encontram acoplados à proteína G e atualmente são reconhecidas duas categorias deste tipo de recetores: os CB1 e os CB2 (Brutlag and Hommerding, 2018; Charroux, Daian and Royet, 2020; Rosenberg, Patra and Whalley, 2017).

Apesar da homologia genética que existe entre estes dois tipos de recetores, correspondente a 44%, a nível funcional apresentam efeitos farmacológicos completamente distintos, como se pode verificar no Quadro 3.

	<b>Recetor CB1</b>	<b>Recetor CB2</b>
<b>Localização</b>	Sistema nervoso Sistema cardiovascular Sistema gastrointestinal Sistema imunológico Sistema reprodutor	Sistema imunológico Sistema gastrointestinal Sistema respiratório Sistema tegumentar
<b>Função</b>	Modulação da dor Controlo da temperatura Apetite e náuseas Memória Regulação do movimento	Resposta inflamatória Ativação de células para uma resposta imunitária Modulação da dor Neuroprotecção Densidade óssea

**Quadro 3** - Distribuição e influência dos recetores endocanabinoides (Silver, 2019).

Os recetores endocanabinoides encontram-se envolvidos em inúmeras funções, sendo que os recetores CB1 têm funções essencialmente neuromodeladoras e neurotransmissoras e os CB2 têm funções maioritariamente imuno-modeladoras. (Blessing *et al.*, 2015) Os efeitos que estes recetores desencadeiam mediante a ligação de ligandos endógenos (ECBs) e exógenos nem sempre correspondem ao expectável o que sugere a existência de outros recetores e outros ligandos que provocam estas incongruências, pois não conseguem ser explicados simplesmente pela existência destes dois recetores (Millán-Guerrero and Isais-Millán, 2019). Até ao momento não existem ainda muitos estudos que consigam sustentar e explicar todo este processo, o SEC é um sistema muito complexo com muita coisa ainda por descobrir. Para além dos dois recetores referidos anteriormente, podemos considerar ainda quatro recetores importantes.

#### **4.1.1. Recetor GPR55**

Os recetores GPR55 são recetores canabinoides, acoplados à proteína G, que se encontram distribuídos por todo o corpo com predominância no sistema nervoso (McPartland, Guy and Marzo, 2014). Encontram-se expressos nos neurónios ganglionares dorsais e são responsáveis

pela transmissão sensorial, neuroprotecção, interferem na fisiologia óssea, regulação de cálcio, processo das convulsões e analgesia (Hartsel *et al.*, 2019; Lauckner *et al.*, 2008; Trina Hazzah, 2020). Estes recetores apresentam efeitos distintos mediante as ligações que estabelecem com os diferentes ligandos lipídicos, entre os quais podemos enunciar os agonistas como o THC e antagonistas como o canabidiol (Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

#### **4.1.2. Recetor GPR18**

Os recetores GPR18 pertencem igualmente à classe de recetores canabinoides estando expressos no sistema imunológico, medula espinhal e cerebelo (McPartland, Guy and Marzo, 2014). É um recetor que se liga a neurotransmissores lipídicos endógenos e exógenos, sendo alguns deles: a anandamida, o canabidiol (agonista parcial) e o THC (agonista mais potente) (Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020). Uma das suas grandes funções reside no facto de estar envolvido no processo de resposta inflamatória e apresentar efeitos neuroprotetores, impulsionando a ativação microglial.

#### **4.1.3. Recetor GPR119**

Os recetores GPR119 localizam-se predominantemente no trato gastrointestinal e na glândula anexa que é o pâncreas (McPartland, Guy and Marzo, 2014). Com os estudos que foram feitos até hoje, ficou demonstrado que o recetor GPR119 encontra-se enredado em alguns processos fisiológicos como: a regulação da insulina e incretina e controlo de apetite.

Um dos endocannabinoides que apresenta afinidade para este recetor é a N-araquidonoiletanolamina (anandamida) (Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

#### **4.1.4. Recetor TPRI**

O recetor potencial transitório de vaniloide do tipo I encontra-se disperso no sistema nervoso central ao nível dos terminais nervosos pós-sinápticos e nos neurónios sensoriais periféricos. Estes recetores interferem na redução da nocicepção, alterando as vias da percepção da dor (McPartland, Guy and Marzo, 2014). Os endocannabinoides como a anandamida e N-araquidonoil dopamina (NADA) interagem com o recetor potencial transitório vaniloide do tipo I (Devinsky *et al.*, 2014; Costa *et al.*, 2011).

## 4.2. Endocanabinoides

Até ao momento os endocanabinoides mais bem definidos são a anandamida e o glicerol 2-araquidonoil (Fonseca *et al.*, 2005; Silver, 2019). O primeiro ECB a ser descoberto foi a anandamida também designada de a N-araquidonoiletanolamina ou AEA e posteriormente identificaram o glicerol 2-araquidonoil (2-AG) e seguidamente o N-araquidonoil dopamina (NADA) (Brutlag and Hommerding, 2018; Costa *et al.*, 2011; Stasiłowicz *et al.*, 2021).

Apesar do NADA não pertencer aos endocanabinoides “clássicos”, porque aparentemente apresenta uma baixa afinidade para os recetores primários CB1 e CB2, ele é de enorme relevância para o SEC, dado que exhibe uma compatibilidade forte para com o recetor atípico que é o TPRV do tipo I (Stasiłowicz *et al.*, 2021).

Os endocanabinoides são moléculas lipofílicas que se veiculam de imediato quando o organismo é exposto a um momento de stress, doença ou lesão. Contrariamente aos neurotransmissores hidrossolúveis GABA e glutamato que num processo normal são pré formados nos neurónios pré-sinápticos e reservados em vesículas intracelulares para serem libertados quando existe um influxo de cálcio (Brutlag and Hommerding, 2018).

Os endocanabinoides por serem moléculas hidrofóbicas não se conseguem difundir no meio aquoso e como tal precisam do auxílio de um transportador. Para desempenhar esta função temos ao nosso dispor proteínas específicas como as FABPS (Fonseca *et al.*, 2005). As proteínas de ligação a ácidos graxos (FABPS) medeiam o transporte de moléculas lipofílicas facilitando a passagem das mesmas entre as membranas intracelular e extracelular. Funcionam como um transportador intracelular que “solubiliza”, por exemplo, a anandamida e fitocanabinoides como, o THC e o canabidiol.

## 4.3. Enzimas

As enzimas são substâncias orgânicas de natureza geralmente proteica, que se encontram envolvidas na síntese e metabolização dos endocanabinoides (Marzo, and Piscitelli, 2015). O sistema endocanabinoide inclui uma imensidade de enzimas sendo descritas algumas delas no Quadro 4.

<b>ENZIMA</b>	<b>FUNÇÃO E LOCALIZAÇÃO</b>
<b>NAT</b> N-ACILTRANSFERASE	N-acilação da fosfatidiletanolamina formando o NAPE (N-araquidonilfosfatidiletanolamina);  Neurónio pós-sináptico.
<b>NAPE-FLD</b> N-ARAQUIDONILFOSFATIDILETANOLAMINA FOSFOLIPASE D	Hidrólise do NAPE dando origem a anandamida;  Neurónio pós-sináptico.
<b>COX-2</b> CICLOXIGENASE 2	Oxidação do 2-AG por intervenção da cicloxigenase 2 originando a prostaglandina H <sub>2</sub> ;  Neurónio pré-sináptico e pós-sináptico.
<b>FAAH</b> AMIDA HIDROLASE DE ÁCIDO GRAXO	Hidrólise da anandamida em ácido araquidónico e etanolamina;  Neurónio pós-sináptico.
<b>FLCβ</b> FOSFOLIPASE C BETA	Transforma o fosfoinosítídeo em 1,2-diacilglicerol;  Neurónio pós-sináptico.
<b>DAGL</b> DIACILGLICEROL-LIPASE	Hidrólise do 1,2-diacilglicerol formando 2-AG;  Neurónio pós-sináptico.
<b>MAGL</b> MONOACILGLICEROL LIPASE	Hidrólise do 2-AG em ácido araquidónico e glicerol;  Neurónio pré-sináptico.

**Quadro 4** - Distribuição e função das enzimas que incluem o SEC (Hartsel *et al.*, 2019; McPartland, Guy and Marzo, 2014; Millán-Guerrero and Isais-Millán, 2019).

#### **4.4. Mecanismo de ação dos endocanabinoides**

Todo este processo inicia-se com uma estimulação que pode ser de origem tanto fisiológica como patológica, levando então à formação da anandamida e do 2-araquidonoilglicerol, que por sua vez, ocorre nos neurónios pós-sinápticos. O mecanismo de ação dos endocanabinoides ocorre num sentido contrário, ou seja, em vez de seguir do neurónio pré-sináptico para o pós-sináptico, ocorre de forma inversa (Fonseca *et al.*, 2005; Silver, 2019).

De forma resumida o mecanismo de ação destes endocanabinoides inicia-se com uma despolarização neuronal, portanto com o influxo de cálcio, ocorrendo a ativação de determinadas enzimas. Sendo essas a diacilglicerol-lipase, no caso do 2-araquidonoilglicerol e da N-araquidonilfosfatidiletanolamina fosfolipase D para a formação da anandamida.

Finalizada a síntese destas moléculas, da mesma forma que os neurotransmissores clássicos estão preparados para se ligarem aos seus respectivos recetores, os endocanabinoides também o estão. O transporte tanto da anandamida como do 2-AG ainda não está completamente esclarecido, mas considera-se que seja por difusão facilitada mediada por transportadores (Fonseca *et al.*, 2005; Silver, 2019).

Estabelecida a ligação entre os endocanabinoides e o recetor CB1, ocorre uma diminuição da entrada de cálcio para o neurónio e conseqüentemente uma redução na libertação dos neurotransmissores. Contrariamente ao que acontece nos recetores CB1, quando a anandamida se liga ao recetor TPRI ocorre uma maior despolarização do neurónio pós-sináptico (Fonseca *et al.*, 2005).

Passando a fenda sináptica e após a captação dos mesmos pelos recetores, ocorre a decomposição destas moléculas. No caso da anandamida, a hidrólise ocorre no neurónio pós-sináptico e é realizada pela FAAH dando origem a ácido araquidônico e etanolamina, já no 2-AG a sua decomposição acontece no neurónio pré-sináptico sendo que a hidrólise é feita pela MAGL formando ácido araquidônico e glicerol.

A COX-2 também é responsável pela inativação de ambos sendo que apresenta uma maior afinidade para com o 2-AG, em ambos os casos o produto final é uma prostaglandina H2 (Fabrício *et al.*, 2010; Costa *et al.*, 2011).

## 5. *Cannabis sativa* L.

A *Cannabis sativa*, também conhecida por cânhamo, marijuana ou haxixe é uma planta mundialmente conhecida, sendo que o seu reconhecimento cinge se maioritariamente nos seus efeitos psicotrópicos. A *C. sativa* é uma planta que apresenta um grande arsenal de propriedades farmacológicas, podendo ser usada para os mais diversos fins (Rocca, della and Salvo, 2020).

Há séculos que esta planta está incluída na alimentação, em práticas medicinais e religiosas, tendo sido relatado o primeiro uso há cerca de 2000 anos atrás (Brutlag and Hommerding, 2018; Maria Honório and Ferreira da Silva, 2006).

### 5.1. Taxonomia da *Cannabis sativa* L.

<b>Espécie</b>	<i>Cannabis sativa</i>
<b>Família</b>	Cannabaceae
<b>Ordem</b>	Rosales
<b>Sub-classe</b>	Magnoliopsida
<b>Classe</b>	Rosidae
<b>Sub-divisão</b>	Magnoliophytina
<b>Divisão</b>	Spermatophyta

**Quadro 5** - Taxonomia da *Cannabis sativa* L. (Botânico UTAD, [s.d.]).

### 5.2. Compostos psicoativos que podemos encontrar na *Cannabis sativa* L.

Na *Cannabis sativa* podemos encontrar cerca de 750 compostos bioativos que têm enorme relevância no tratamento das mais diversas patologias (Rocca, della and Salvo, 2020). A concentração que estes compostos apresentam na planta estão dependentes de alguns fatores, sendo alguns deles genéticos e ambientais. Outros fatores que poderão influenciar na quantidade extraída destas substâncias podem ser: tempo de cultivo e tratamento das amostras (Maria Honório and Ferreira da Silva, 2006).

Os diversos constituintes que compõem a *C. sativa* são: fitocanabinoides, terpenóides, flavonóides, carboidratos, ácidos graxos e os seus ésteres, amidas, aminas, fitoesteróis e por fim compostos fenólicos (Hartsel *et al.*, 2019).

### 5.2.1. Fitocanabinoides

Os fitocanabinoides constituem uma das substâncias características da *Cannabis sativa*. Na natureza estes compostos apresentam-se sob a forma de ácidos. Estes são produzidos principalmente por plantas do género feminino e encontram-se na resina. Os fitocanabinoides mais conhecidos até ao momento são o Tetrahydrocannabinol (THC), o canabidiol (CBD) tetrahydrocannabivarina, canabicromeno e canabigerol. Comparando com os endocanabinoides podemos afirmar que a sua farmacocinética é diferente, apresentando um tempo de semi vida maior (Brutlag and Hommerding, 2018; Marzo and Piscitelli, 2015; Russo, 2019). Seguidamente são apresentados todos os fitocanabinoides presentes na *C. sativa* como:

- **THC**

Começando pelo THC, este constituinte é reconhecido como um agonista parcial dos recetores CB1 e CB2, tal como foi referido anteriormente (Charroux, Daian and Royet, 2020).

O THC, também conhecido por tetraidrocanabinol ou delta-9-tetra-hidrocanabinol é então responsável por exercer efeitos analgésicos, anticonvulsivantes e antieméticos (Blessing *et al.*, 2015; Rosenberg *et al.*, 2015).

Para além disso as moléculas de tetraidrocanabinol possuem propriedades anti-inflamatórias e imunomodadoras quando se ligam aos recetores CB2, que por sua vez, se encontram no sistema imunológico (Blessing *et al.*, 2015; Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

Como já foi referido atrás, o THC pode intervir na regulação da excitabilidade neuronal aquando das convulsões.

Alguns dos estudos que foram realizados em ratos e camudongos revelaram que, os efeitos anticonvulsivos do delta-9-tetra-hidrocanabinol apresenta uma eficácia anticonvulsiva de cerca de 61,8% (Blessing *et al.*, 2015).

- **Canabidiol**

O canabidiol (CBD) é um composto psicoativo que apresenta propriedades ansiolíticas e antidepressivas devido ao facto de se poder ligar alostericamente de forma negativa a recetores endocanabinoides, de fazer competição por FABPS (proteínas de ligação a ácidos graxos) e fazer inibição competitiva no complexo enzimático do citocromo P450 (Mcgrath et al., 2018).

O CBD é considerado agonista parcial do recetor canabinoide 2 (Hartsel et al., 2019). Para além dos recetores referidos anteriormente, este composto tem a capacidade de se ligar ao GPR55 e GPR18, sendo agonista parcial de um e antagonista de outro, respetivamente.

No sistema endocanabinoide, o canabidiol interfere na biodisponibilidade da anandamida ligando-se ao FABP e reduzindo a sua degradação pela amida hidrolase de ácido graxo. Na presença concomitante com o THC, o CBD tem capacidade de contrariar os seus efeitos secundários pois inibe o citocromo P450 e adia a metabolização do THC no seu metabolito mais psicoativo, 11-hidroxi- $\Delta^9$ -THC.

O canabidiol é uma substância psicoativa que apresenta inúmeros efeitos terapêuticos, sendo relevante realçar as suas propriedades analgésicas, antioxidantes, cardioprotetoras, anti-inflamatórias e anticonvulsivas (Charroux, Daian and Royet, 2020; Millán-Guerrero and Isais-Millán, 2019; Rosenberg, Patra and Whalley, 2017; Russo, 2019).

Tendo em conta alguns estudos que foram realizados pode afirmar-se que o CBD é um dos constituintes da Cannabis sativa mais confiáveis no que toca ao tratamento da epilepsia (Blessing et al., 2015; Hartsel et al., 2019; Rosenberg et al., 2015; Russo, 2019; Trina Hazzah, 2020).

- **Canabigerol**

O canabigerol (CBG) é uma substância que ocupa uma pequena percentagem na C. sativa. O CBG é não psicotrópico e apresenta baixa afinidade para com o recetor CB2.

Este composto pode se encontrar na sua forma ácida, ácido canabigerólico (CBGA), conhecida por ser a molécula mãe, pois é a partir dela que a maioria dos fitocanabinoides são sintetizados. As propriedades mais relevantes do canabigerol são analgésicas, anti-inflamatórias e relaxantes (Brents et al., 2017; Hartsel et al., 2019; Trina Hazzah, 2020).

- **Canabicromeno**

O canabicromeno (CBC) é um elemento não psicotrópico. Este composto é um dos três principais fitocanabinoides sintetizados a partir do ácido canabigerólico.

O CBC apresenta uma fraca ligação para com os recetores CBI e CB2 mas tem a capacidade de ativar os recetores TPRVI e TRPAI.

Até ao momento as propriedades mais bem descritas acerca desta substância são as suas atividades antifúngicas e antibióticas (Hartsel *et al.*, 2019).

- **Canabinol**

O canabinol (CBN) é um composto orgânico que deriva da oxidação do tetraidrocanabinol.

O CBN exibe características anti-inflamatórias porque apresenta uma influência inibitória sobre as ciclooxygenases e lipoxigenases.

Outras das suas propriedades terapêuticas é a sua atividade imunossupressora, antibacteriana e anticonvulsiva. Esta última, embora seja menor do que a do THC e do CBD é igualmente relevante.

O canabinol demonstra uma afinidade para os recetores TRPV2, CBI e CB2 sendo maior para com o último (Gonçalves *et al.*, 2020; Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

- **THCA e CBDA**

Tanto o ácido tetraidrocanabinólico (THCA) como o ácido canabidiólico (CBDA) são sintetizados a partir do ácido canabigerólico (CBGA) e são precursores do THC e do CBD, respetivamente.

Estes 2 são termicamente instáveis e são não-psicotrópicos (Brents *et al.*, 2017).

Como na sua estrutura química apresentam um grupo carboxilo a mais, não têm a capacidade de se ligarem efetivamente aos recetores endocanabinoides 1 e 2, pois são moléculas neutras.

Tal facto não os impede de exercerem os seus efeitos anti-inflamatórios, anti-eméticos, anti-neoplásicos e anticonvulsivos, mas usam outros mecanismos de ação (Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

- **Canabidivarina**

A canabidivarina (CBDV) é uma molécula não psicotrópica e é análoga do propil do CBD.

Até ao momento, o fitocanabinoide não psicotrópico mais estudado é o CBD, por demonstrar ter um grande potencial no tratamento da epilepsia.

Tal facto despertou interesse nas propriedades que a canabidivarina poderia vir a ter (Hill et al., 2012).

Com diversos estudos que foram feitos ao longo do tempo, comprovou-se que a CBDV tem propriedades anticonvulsivas (Rosenberg, Patra and Whalley, 2017).

Este fitocanabinoide atua nos recetores CB2 e TPRV1 (Hartsel et al., 2019; Hill et al., 2012; Trina Hazzah, 2020).

- **$\Delta$ 9- Tetrahydrocanabivarina**

A  $\Delta$ 9- Tetrahydrocanabivarina (THCV) é semelhante ao THC no que toca a sua estrutura molecular.

Ambos os compostos referidos acima se ligam aos recetores endocanabinoides do tipo I a diferença entre os dois cinge-se no facto do THCV provocar efeitos diferentes no organismo consoante a dose que é administrada (Hartsel et al., 2019; Trina Hazzah, 2020).

Em doses baixas o THCV é um antagonista dos recetores CBI, bloqueando-os e em doses altas o THCV torna-se agonista desses mesmos recetores.

Para além disso o THCV em doses baixas consegue inibir o efeito psicoativo do THC e em doses elevadas consegue produzir um efeito psicoativo (Hartsel et al., 2019; Trina Hazzah, 2020).

Uma das propriedades que a tetrahydrocanabivarina tem demonstrado é o seu poder anticonvulsivante, quando usada em doses mais baixas (Deiana et al., 2012; Hartsel et al., 2019; Trina Hazzah, 2020).

Outro efeito que o THCV, em doses baixas, produz é ser anti-inflamatório pois tem a capacidade de atuar sobre os recetores CB2 que se encontram no sistema imunitário e exercer um efeito modelador em doenças inflamatórias (Deiana et al., 2012).

### 5.2.2. Terpenóides

Os terpenóides também comumente chamados de terpenos, são hidrocarbonetos com um átomo de oxigênio extra quando comparado com os terpenos (Hill *et al.*, 2012; Russo, 2011). Devido à sua natureza volátil durante o processamento, secagem e armazenamento da matéria vegetal, eles podem ser dissipados, o que torna o processo pouco rentável e complica a sua extração (Russo, 2011).

Os terpenóides constituem uma grande classe de químicos aromáticos podendo ser encontrados numa grande variedade de plantas, alimentos e óleos essenciais.

A principal finalidade deste grupo fitoquímico consiste em proteger a planta de bactérias, fungos e pragas, libertando um aroma e sabor desagradável para repelir tais organismos (Booth and Bohlmann, 2019).

Podemos dividir os terpenóides em três grupos diferentes consoante a sua estrutura: monoterpenos (2 unidades de isopreno), sesquiterpenos (3 unidades de isopreno), diterpenos (4 unidades de isopreno).

Com os diferentes estudos que foram feitos, comprovou-se que os terpenóides apresentam efeitos terapêuticos conseguindo influenciar o sono, o apetite e a imunidade. Além do que foi referido, os terpenóides possuem ainda outra propriedade distinta pois têm a capacidade de exercer um efeito entourage para com os canabinoides que existem na *Cannabis sativa*. Os terpenóides estabelecem interações com os fitocannabinoides e exercem um efeito sinérgico (Russo, 2011, 2019).

É importante reter a ideia de que os terpenóides têm efeitos fisiológicos por si só, mas também podem influenciar a atividade dos fitocannabinoides seja ela de forma sinérgica, como aditiva ou até oposta (Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

Resumidamente os terpenos predominantes, que podemos encontrar na *C. sativa* são: limoneno, mirceno e pineno.

- **Limoneno**

O limoneno ou (4R) -1-metil-4-prop-1-en-2-ilciclohexeno é um composto químico, orgânico e natural mais comum na natureza. É um monoterpeno e é precursor de outros terpenos.

O limoneno encontra-se na *Cannabis sativa*, mas pode ser encontrado em frutas cítricas como no limão, na laranja e na tangerina (Gonçalves *et al.*, 2020; Hartsel *et al.*, 2019; Trina Hazzah, 2020).

O limoneno apesar de não interagir diretamente com os recetores endocanabinoides 1 e 2, exerce efeitos sinérgicos com alguns fitocanabinoides que se ligam aos mesmos. Alguns desses canabinoides são: THC, CBD, CBC, CBG e CBN (Russo, 2011).

Falando das vastas propriedades farmacológicas que o limoneno apresenta:

- Propriedades anti-inflamatórias. Ele consegue inibir os mediadores pró-inflamatórios, a migração de leucócitos e diminuir a permeabilidade vascular.
- Propriedades anti-tumorais: O limoneno demonstrou diminuir a proliferação de células tumorais. Este terpeno apresenta ter um grande potencial no que toca ao tratamento de doenças que impliquem processos inflamatórios e *stress* oxidativo (Gonçalves *et al.*, 2020; Silver, 2019).

- **$\beta$ -mirceno**

O mirceno é uma substância orgânica bastante volátil e oxidável, podemos encontrá-la comumente na manga.

Apesar de ainda não se conhecer bem o mecanismo de ação deste composto, sabe-se que apresenta efeitos anti-fúngicos, anti-tumorais e anticonvulsivos (Gonçalves *et al.*, 2020).

Outras propriedades que o mirceno apresenta que já são melhor estudadas são as suas propriedades analgésicas, sedativas e hipnóticas.

O mirceno na presença de THC e CBD atua sinergicamente, intensificando alguns dos efeitos referidos acima (Russo, 2011).

- **Pineno**

O pineno até onde se conhece, apresenta propriedades anti-inflamatórias usando a via PGE-1, ajuda a combater problemas dermatológicos como a acne, e tem ação broncodilatadora em humanos (Gonçalves *et al.*, 2020; Silver, 2019).

O pineno interage sinergicamente com THC, CBD, CBC, CBN e CBG (Russo, 2011).

### **5.2.3. Flavonoides**

Os flavonoides ou bioflavonoides são um grupo de metabolitos secundários que pertencem ao grupo dos polifenóis. Estes compostos são responsáveis por conferir pigmentação à planta. Existe uma diversidade de flavonoides na cannabis sativa, mas existem alguns que são

exclusivos da mesma tais como: canaflavina A, canaflavina C (Bautista, Yu and Tian, 2021; Hartsel *et al.*, 2019).

As propriedades que os bioflavonoides apresentam restringem-se a efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e anti-tumorais (Hartsel *et al.*, 2019).

A bioatividade da canaflavina A e B pode ser anti-inflamatória pois reduz a produção de PGE2 e de leucotrienos (Bautista, Yu and Tian, 2021).

Estudos que foram feitos revelaram que um isómero da canaflavina B apresenta ainda um efeito anti-tumoral porque suprimiu a proliferação de células cancerígenas dependentes de estrogénio e aumentou a apoptose de células cancerígenas pancreáticas (Bautista, Yu and Tian, 2021).

Existem ainda outras propriedades farmacológicas associadas a estes flavonoides, mas ainda existe muita coisa em questão e como tal exige uma investigação mais aprofundada.

## 6. Uso de canabinoides em veterinária

As aplicações terapêuticas da *Cannabis sativa* L. em humanos já são bastante conhecidas, existem imensas publicações científicas que o comprovam. Até ao momento sabe-se que esta planta possui propriedades analgésicas, ansiolíticas, anti-inflamatórias, anticonvulsivas, entre outras (Brutlag and Hommerding, 2018; Trina Hazzah, 2020).

Atualmente a informação que dispomos acerca do uso de canabinoides em animais de companhia é muito precária, sendo que a maioria da informação que dispomos são estudos feitos em roedores para comprovar a sua aplicação na medicina humana (Devinsky *et al.*, 2014).

Já é comum na prática veterinária, a adaptação de fármacos, que são usados em humanos, para serem usados em animais. Posto isto, com todos os estudos que estão publicados sobre as potencialidades da *C. sativa* no tratamento da epilepsia humana supõe-se que a mesma seja benéfica para o tratamento da mesma patologia em animais, porém, com algumas adaptações (Devinsky *et al.*, 2014; Trina Hazzah, 2020).

Como já é sabido, os canabinoides apresentam um mecanismo de ação complexo envolvendo a ativação dos recetores endocanabinoides do tipo I, que levam à inibição da libertação retrógrada de vários neurotransmissores. Simultaneamente alguns destes compostos conseguem ativar outro tipo de recetores, explicando assim a diversidade de efeitos terapêuticos que a planta tem e o cuidado que se tem de ter na preparação e isolamento dos mesmos (Landa, Sulcova and Gbelec, 2016; McPartland, Guy and Marzo, 2014).

Para além da multiplicidade de ações que a *Cannabis sativa* apresenta, existem outros fatores fisiológicos que se têm de ter em consideração.

É conhecido que o SEC em animais, apresenta algumas diferenças quando comparados com o SEC humano. Quando falamos da localização e da distribuição dos REC (recetores endocanabinoides) há que se considerar que existem alterações entre espécies.

### 6.1. Perceção dos donos de animais de estimação em relação ao uso da *Cannabis sativa* L.

O uso da *Cannabis sativa* para fins medicinais em humanos atualmente é legal em Portugal. De acordo com a Deliberação n.º 11/CD/2019 a *Cannabis* pode ser usada para o tratamento de determinadas patologias/sintomas em humanos como o Síndrome de Gilles de la Tourette, na dor crónica associada a doenças oncológicas ou ao sistema nervoso, no controlo das náuseas e/ou vómitos relacionados com a quimioterapia, radioterapia e terapia combinada de HIV e/ou

medicação para hepatite C, entre outros (lista das indicações terapêuticas aprovadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis, [s.d.]).

As evidências clínicas comprovadas pelos humanos no tratamento destas patologias/sintomas despertou interesse nos donos de animais de estimação para o uso da *C. sativa* no tratamento de determinadas enfermidades dos seus animais (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

Um estudo que foi realizado nos Estados Unidos comprovou que muitos dos donos de animais de companhia têm interesse em produtos à base de Cannabis e que estão a aplicá-los nos seus animais. Nesse estudo é relatada a existência de uma melhoria no tratamento dos sintomas/patologia para a qual o produto foi destinado (Brutlag and Hommerding, 2018; Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

De acordo com os resultados do estudo pode-se afirmar que das 632 pessoas que participaram, 58,8% afirmaram usar produtos à base de Cannabis nos seus cães e apenas 11,93% declararam usar nos seus gatos. Dentro dos 58,8% a maioria das pessoas, com uma percentagem correspondente a 77,6%, mencionaram que usavam o produto para o tratamento de uma condição diagnosticada pelo veterinário, sendo algumas delas, convulsões, cancro, ansiedade e artrite. Para os 11,93% a maioria dos donos de gatos (81,8%) citaram que usavam o produto como recurso terapêutico para o tratamento da ansiedade, cancro e artrite (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

Relativamente à eficácia do produto e aos efeitos secundários apresentados pelos animais face aos produtos usados retiraram-se as seguintes conclusões:

- Em cães: as áreas que apresentaram mais impacto positivo foram no tratamento da ansiedade, na dor e no sono. Outras patologias também exibiram bons resultados embora os que revelaram melhores seguimentos foram as áreas referidas acima. Quanto ao controlo das convulsões, das 278 pessoas que responderam ao questionário, 1,44% respondeu que o uso do produto à base de cannabis não ajudou, 1,48% respondeu que ajudou muito pouco, 10,11% afirmou que ajudou moderadamente, 19,13% declarou que houve uma grande redução no aparecimento das convulsões e 68,59% não respondeu. Falando dos efeitos secundários, o que foi mais relatado é a sedação do animal (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).
- Em gatos: Segundo as respostas dadas pelos donos, as patologias que demonstraram mais melhorias com o uso destes produtos foram no alívio da dor, no tratamento da inflamação e no auxílio do sono. Relativamente à diminuição do aparecimento de convulsões em gatos, das 50 pessoas que responderam ao formulário os resultados

foram os seguintes: 92% não respondeu, 4% afirmou que houve uma melhoria considerável, 2% respondeu que ajudou moderadamente e 2% declarou que não notou alterações. Em relação aos efeitos secundários registados, o mais observado foi o aparecimento de náuseas e vômitos (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

Outra questão colocada aos participantes deste estudo foi para compararem a eficácia do produto de Cannabis com a correspondente terapia medicamentosa. Tendo em conta as respostas dadas pode-se concluir que na perspetiva deles o produto funciona melhor que a terapia medicamentosa. Das 461 pessoas que responderam, 19,31% afirma que o produto é melhor que qualquer medicamento, 24,73% responde que exerce melhores efeitos que a maioria dos medicamentos e 18,44% declara que o produto atua melhor do que alguns medicamentos (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

Através deste estudo podemos concluir que os proprietários de animais estimação preferem administrar produtos à base de Cannabis do que seguir a terapia convencional. Consequentemente existe uma maior procura de esclarecimentos, por parte dos donos, no que toca ao conhecimento da segurança e da dosagem do produto a ser administrado ao seu animal (Landa, Sulcova and Gbelec, 2016). O obstáculo que se coloca no momento cinge-se na falta de informação e de evidências clínicas exigentes para fornecer orientações aos veterinários, acerca do uso da Cannabis em animais (Briyne *et al.*, 2021; Kogan, Hellyer and Robinson, 2016). A maioria dos estudos que existem disponíveis centram-se na toxicidade e no tratamento dos animais por envenenamento pela *C. sativa*, em vez de serem pelas suas aplicabilidades terapêuticas.

## **6.2. Horizonte da aplicabilidade da Cannabis sativa L. no tratamento da epilepsia em animais**

Devido à mudança da legislação, quanto ao uso da Cannabis *sativa* nos Estados Unidos, gerou-se uma enorme discussão nas redes sociais, no mundo inteiro, quanto ao uso da mesma em animais.

A *C. sativa*, como já foi falado anteriormente é composta por uma diversidade de compostos ativos, sendo os mais importantes, o THC e o CBD e os seus precursores THCA e CBDA, respetivamente. A *C. sativa* pode dar origem a diferentes variedades sendo que as diferenças entre elas resumem se, principalmente, na proporção de THC e CBD existente na planta (Deabold *et al.*, 2019; Kogan, Hellyer and Robinson, 2016).

Temos duas variedades bastante conhecidas, o cânhamo e a marijuana, os atributos que as distinguem são a proporção de THC e CBD, a quantidade de fibra nos colmos e a produção de sementes. Para fins medicinais a variedade que se usa é o cânhamo, devido à elevada concentração de CBD e baixa concentração de THC (inferior a 0,3% em matéria seca) (Pamplona, Silva and Coan, 2018; Potschka *et al.*, 2015; Wakshlag *et al.*, 2020). É importante que exista uma regulamentação muito apertada quanto à produção e cultivo da *Cannabis sativa* para que seja possível garantir um elevado grau de qualidade e segurança dos produtos feitos a partir da mesma (Kogan, Hellyer and Robinson, 2016; Lipnik-Štangelj and Razinger, 2020).

O CBD é o principal componente do cânhamo, apresenta uma vasta gama de efeitos farmacológicos, aparenta ser altamente tóxico e é não psicotrópico (Deabold *et al.*, 2019; Gabriel Carvalho, 2020).

No capítulo XI, onde foi referenciado a panóplia de compostos que podemos encontrar na planta *Cannabis sativa*, foi abordado os locais de ação onde o CBD pode atuar, o que comprova ser uma substância bastante atrativa para a terapêutica antiepilética em animais.

### **6.3. Eficácia do Canabidiol no tratamento da epilepsia em cães e gatos**

O real interesse no potencial desta molécula surgiu, quando se verificou que o tratamento convencional para a epilepsia em animais, por vezes, não era suficiente para o controlo do aparecimento de convulsões (Potschka *et al.*, 2015).

Segundo os poucos estudos que existem pode mencionar-se que, o canabidiol apresenta resultados positivos e promissores, no tratamento da epilepsia idiopática em animais de estimação, quando combinado com o tratamento convencional (Gabriel Carvalho, 2020; McGrath *et al.*, 2019).

Ainda não se conhece, em concreto, o mecanismo de ação do canabidiol responsável pelo seu efeito anticonvulsivo, mas sabe-se que ao ligar-se parcialmente a determinados recetores, como o recetor CB2 e GPR55, leva a uma diminuição na libertação de glutamato, é capaz ainda de ativar recetores 5-HTP e de inibir a reabsorção de adenosina (McGrath *et al.*, 2019).

Seguidamente, vão ser apresentados alguns ensaios clínicos que salientam esta propriedade do canabidiol.

## **6.4. Estudos piloto realizados**

Perante toda a minha pesquisa, até ao momento, só existe um estudo de eficácia publicado e os ensaios farmacocinéticos em animais permanecem limitados (Rocca and Salvo, 2020).

### **6.4.1. Estudo de eficácia**

O primeiro estudo a ser abordado foi realizado no hospital veterinário no Colorado no período de 2016 a 2017, com o objetivo de avaliar o efeito do uso concomitante de CBD e medicamentos antiepiléticos convencionais, na frequência de convulsões em cães com epilepsia idiopática (McGrath *et al.*, 2019).

Para a execução deste ensaio, era necessário inscrever 30 cães, com o objetivo de os dividir aleatoriamente em 2 grupos, grupo placebo e grupo CBD. Os cães inscritos tinham de cumprir determinados requisitos, sendo eles:

- Diagnóstico para epilepsia idiopática;
- 2 ou mais convulsões por mês, durante um período de 16 semanas;
- Fazer tratamento com pelo menos 1 medicamento antiepilético convencional, com concentrações séricas pré-estabelecidas;
- Sem outras doenças adjacentes, que poderiam ser responsáveis pelo aparecimento da convulsão;
- Sem doenças infecciosas.

Posto isto, foram coletados 248 cães e foram avaliados os parâmetros acima referidos, dos quais 222 foram excluídos do ensaio por não cumprirem os requisitos. Os restantes 26 foram então divididos, de forma aleatória, em 2 grupos (12 cães no grupo CBD e 14 cães no grupo placebo). No final do estudo, dos 26 cães inicialmente aprovados, apenas permaneceram 16 (9 no grupo CBD e 7 no grupo placebo) por diversas razões.

A amostra utilizada no estudo, apesar de pequena, era bastante completa, existindo cães de diversas raças, com distintas terapêuticas antiepiléticas convencionais, com diferentes idades e pesos, com estados reprodutivos diferenciados e com diferentes convulsões (McGrath *et al.*, 2019).

No proceder do ensaio, ao grupo CBD foi administrado 2 vezes ao dia, um óleo infundido com CBD (dose fornecida equivalia a 2,5mg de CBD/kg; o óleo continha 100mg de CBD/mL, existindo vestígios de outros canabinoides) com aroma de frango. Ao grupo placebo foi

administrado apenas óleo de cânhamo, sem canabinoides, com aroma de frango, também 2 vezes por dia. É de realçar que além dos óleos administrados aos animais, tanto o grupo placebo como o grupo CBD, continuaram a fazer a sua terapêutica convencional (McGrath et al., 2019).

No decorrer do ensaio, que teve uma duração total de 12 semanas, os animais eram submetidos a análises sanguíneas periódicas (de 4 em 4 semanas) e monitorização da concentração plasmática de CBD. Durante este período os donos tinham ainda que fazer um registo diário das convulsões e de preencher um formulário com o objetivo de identificar possíveis efeitos adversos (McGrath et al., 2019).

Embora a amostra do estudo fosse reduzida, perante os resultados obtidos notou-se:

- Uma correlação negativa significativa entre a frequência das convulsões e a concentração plasmática de CBD (alteração média registada foi de 33% comparativamente ao grupo placebo);
- Infelizmente não existiu uma redução  $\geq 50\%$  na atividade convulsiva entre os dois grupos. Pensa-se que uma das possíveis razões para isto ter acontecido seja a baixa dosagem de CBD usada;
- A concentração sérica da fosfatase alcalina (ALP) aumentou consideravelmente nos cães que pertenciam ao grupo CBD. Apesar de permanecer desconhecida a razão deste aumento, suspeita-se que, o CBD tenha inibido as CYP hepáticas.

Este estudo foi importante para abrir portas para futuros ensaios, mas através dele conseguimos já verificar que o composto apresenta um grande potencial no tratamento da epilepsia idiopática (McGrath et al., 2019).

#### **6.4.2. Estudo farmacocinético e de segurança**

O estudo que se segue foi realizado em cães e gatos saudáveis, com o objetivo de determinar a farmacocinética do CBD e avaliar a sua segurança em animais (Deabold et al., 2019).

O estudo teve uma duração total de 84 dias e para a realização deste ensaio foram então incluídos 8 cães de raça Beagle saudáveis, em jejum, com uma idade média de 3,2 anos e com um peso médio corporal de 9,7kg e 8 gatos domésticos saudáveis, em jejum, com uma idade média de 4,5 anos e com um peso médio de 4,2kg.

Aos cães foram administrados mastigáveis contendo 10mg de CBD (numa mistura de 50% CBD e 50% CBDA), mastigáveis contendo 15mg de CBD (na mesma proporção de CBD e CBDA referida anteriormente) e quando necessário era administrado uma combinação dos 2 mastigáveis, duas vezes ao dia, para atingir a dose adequada a cada animal (correspondente a 2mg/kg). Aquando da administração do mastigável, todos os cães permaneciam em jejum desde o dia anterior e não eram alimentados durante 8h seguintes.

Nos gatos foram usadas cápsulas com óleo de peixe infundido com CBD (numa mistura de 50% CBD e 50% de CBDA) numa dosagem de 2mg/kg, duas vezes por dia.

Antes do começo do estudo e ao longo do mesmo, de 4 em 4 semanas, foram feitas análises sanguíneas, tanto aos cães como aos gatos, para medir vários parâmetros, sendo alguns deles:

- Contagem de glóbulos brancos, contagem de glóbulos vermelhos, contagem de plaquetas, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina, albumina, fosfatase alcalina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatina quinase (CK), creatinina, bilirrubina total, entre outros (Deabold *et al.*, 2019).

Foram feitos ainda exames físicos, antes do início do estudo e semanalmente no decorrer do mesmo, para a observação de possíveis efeitos adversos.

Para a avaliação da farmacocinética dos produtos de CBD, foram analisados:

- AUC (área sob a curva), C<sub>max</sub> (concentração máxima), T<sub>max</sub> (tempo para a concentração máxima), T<sub>1/2</sub> (tempo de semi-vida) e MRT (tempo de residência médio).

Analisando os resultados obtidos no estudo concluiu-se que:

- Os mastigáveis contendo CBD são mais facilmente digeríveis e conseguem fornecer uma concentração máxima 2,5 vezes superior quando comparado com outro estudo, em que se usou óleo infundido com CBD em cães. Quanto ao tempo de semi-vida e tempo de residência médio estes apresentaram ser mais curtos nos mastigáveis. Não existem evidências palpáveis para justificar tais resultados, mas supõe-se que o CBD, quando entregue ao organismo numa base de óleo, é lentamente impregnado no estômago prolongado assim a sua absorção. Quando se usam mastigáveis, o CBD é mais rapidamente entregue ao estômago levando a uma digestão e absorção mais rápida. Outra possível razão que poderá ter influenciado na rápida absorção do CBD, foi ter se usado

uma mistura de CBD com CBDA. Estudos em humanos revelam que as concentrações séricas de CBD tendem a ser mais elevadas quando se usa o CBD em combinação com o CBDA, do que isoladamente (Deabold *et al.*, 2019).

- A absorção do CBD pode ser maior ou menor com a ingestão conjunta de alimentos. São necessários mais estudos para se conseguir perceber a influência que os alimentos têm na farmacocinética do CBD. Alguns estudos em humanos revelam que a administração em jejum de CBD parece diminuir 10% da dose absorvida (Deabold *et al.*, 2019).
- Relativamente aos parâmetros bioquímicos analisados, nos caninos, não se notaram alterações significativas. Nos cães, os valores da ALP modificaram-se, mas permaneceram dentro do intervalo de referência, apenas se registou uma ligeira alteração no hemograma ao nível do VCM. Nos felinos registou-se algumas alterações em alguns parâmetros (nestes não se incluem os valores de ALP), mas como no estudo não foi incluído um grupo placebo, não se consegue atribuir a causa para estas diferenças.
- Os efeitos secundários maioritariamente relatados nos cães, foi a existência de fezes moles, nos gatos, o que se observou foi um lambar e sacudir de cabeça mais repetitivo.
- Embora a amostra usada no estudo tenha sido pequena e formada por animais sem outras patologias, perante os resultados obtidos, pode-se concluir que os produtos que contêm esta dose de CBD aparentam ser seguros para o uso em animais (Deabold *et al.*, 2019).

É importante referir que o uso de produtos com CBD alegadamente, não apresenta toxicidade para os cães e gatos, mas é importante haver uma monitorização dos valores das enzimas hepáticas. Acredita-se que a exposição contínua de CBD induza o metabolismo oxidativo do fígado mediado pelo citocromo p450, levando às alterações registadas dos valores da ALP.

São então necessários mais estudos, desta vez com animais que não sejam saudáveis, para determinar a segurança destes produtos, uma vez que pode existir interações medicamentosas, particularmente com os medicamentos que são metabolizados por esta enzima hepática (Brutlag and Hommerding, 2018; Deabold *et al.*, 2019; Rocca and Salvo, 2020).

## 6.5. Casos Clínicos

Foi conduzido um estudo aberto para se verificar a eficácia, tolerabilidade e segurança do CBD no tratamento de três cães com crises epiléticas (Mogi and Fukuyama, 2019).

- 1º cão era da raça Labrador Retriever, com um peso corporal de 33kg, com 3 anos de idade. O dono do animal descreveu que, a 1ª vez que denotou um episódio parecido com uma convulsão, o cão tinha 6 meses de idade. Durante o ano, o cão apresentou 6 episódios convulsivos num período de 30 dias. Segundo a descrição do proprietário do animal, as crises duravam vários minutos e o comportamento do cão cingia-se a ficar deitado no chão a tremer, com a cabeça erguida. Até então não lhe tinha sido instituída uma terapêutica antiepilética.
- 2º cão era da raça Papillon, com um peso corporal de 4kg, com 11 anos de idade. A 1ª vez que lhe foi detetado um episódio convulsivo, o cão tinha cerca de 4 anos de idade. Segundo o dono, as crises eram acompanhadas de incontinência urinária e salivação excessiva. O espaçamento entre cada episódio era cerca de 2-3 meses. Este animal já tinha uma terapêutica instituída. O fármaco usado era a Zonisamida numa dosagem de 15mg/kg, tomado 2 vezes ao dia.
- 3º cão era da raça Chihuahua, com peso corporal de 2kg, com cerca de 10 anos de idade. O primeiro episódio convulsivo ocorreu quando o animal tinha apenas 3 anos de idade. Durante o último ano, o dono relatou a ocorrência de 2 episódios. Nestes episódios o animal tendia a ficar deitado no chão a tremer e a salivar excessivamente.

Durante o ensaio, que teve uma duração de 8 semanas, os proprietários ficaram responsáveis por registar a frequência das crises e o comportamento adotado pelos animais em questão.

No decorrer do estudo, ao 1º cão foi dado CBD em óleo de coco orgânico, duas vezes ao dia, sendo que a dose total recebida por dia correspondia a 0,51 mg/kg/dia. Ao 2º cão foi dado a mesma formulação de CBD, na mesma duas vezes ao dia, mas a dosagem era superior (1,24 – 1,25mg/kg/dia). O 3º cão recebia igualmente a mesma formulação, sendo que a dosagem usada foi de 5mg/kg/dia.

Segundo os donos, os resultados obtidos foram os seguintes:

- O proprietário do 1º cão relatou que o seu animal apresentou 2 ataques epiléticos durante as 8 semanas de estudo e que após a retirada do produto de CBD, cinco dias depois ocorreu uma crise. O proprietário descreveu que durante o tratamento o seu

cão dormiu mais e aparentou estar mais calma. No geral o dono reconheceu uma melhoria no animal.

- O proprietário do 2º cão referiu a ocorrência de 8 episódios durante o tratamento. A nível comportamental o dono notou uma maior euforia no animal a comer e alguma sonolência. Na perspetiva do proprietário não houve grandes diferenças.
- O proprietário do 3º cão declarou a existência de apenas 1 episódio epilético no decurso do tratamento. O dono refere que o comportamento do animal durante o ataque é menos intenso e que o nível de agressividade do seu cão também diminuiu. No geral houve uma melhoria considerável na saúde e bem-estar do seu animal.

A partir destes 3 casos podemos verificar que a frequência das crises melhorou consideravelmente e que os donos dos animais ficaram com impressão positiva sobre o potencial do CBD. Nos 3 animais foi denotada uma sonolência, pois diminuindo o stress mental, como a ansiedade, conseguimos influenciar a frequência dos ataques convulsivos.

Esta propriedade ansiolítica que o CBD possui, pode ajudar no decréscimo do aparecimento dos sintomas epiléticos em cães e gatos (Mogi and Fukuyama, 2019).

## 7. Conclusão

Infelizmente na medicina veterinária não se verificou os mesmos avanços que a medicina humana obteve em relação ao uso da *Cannabis sativa* L. para fins terapêuticos. Devido às legislações apertadas e regulamentações estabelecidas, tanto na europa como no resto do mundo, torna-se complicado estudar e conhecer os possíveis efeitos benéficos desta planta no tratamento da epilepsia em animais.

Há evidências clínicas que comprovam as propriedades terapêuticas da *C. sativa*, mas para aplicação em veterinária, a informação disponível ainda é muito escassa.

Tem de se perder o preconceito em relação ao uso da planta, para se começar a ter resultados mais objetivos e precisos, com a finalidade de se chegar a uma conclusão concreta. A *Cannabis sativa* possui uma diversidade de compostos, sendo que os mais conhecidos é o THC e o CBD. Ambos os compostos apresentam um grande potencial terapêutico para o tratamento da epilepsia em animais, mas o que tem maior relevância e interesse terapêutico é o CBD, tendo em conta que o THC é tóxico.

Dominando a fisiopatologia da doença e as propriedades da *Cannabis sativa*, conseguimos prever possíveis alvos terapêuticos onde o canabidiol poderá atuar.

Com os ensaios que foram realizados, apesar de precoces e com algumas falhas na sua execução, conseguimos verificar que o canabidiol aparenta ter um enorme potencial no tratamento da epilepsia em animais. Concluindo, estudos sobre a eficácia do CBD em animais ainda são muito prematuros, mas os resultados obtidos são bastante promissores.

É importante investir nesta área, visto que a preocupação com o bem-estar dos animais e a garantia de uma melhoria na qualidade de vida dos mesmos é o principal objetivo dos seus donos.

## 8. Bibliografia

BAUTISTA, Johanna L.; YU, Shu; TIAN, Li - Flavonoids in Cannabis sativa: Biosynthesis, Bioactivities, and Biotechnology. **ACS Omega**. ISSN 24701343. 6:8 (2021) 5119–5123.

BENETTI, Bruno; TORRES, Junta - **Atualização em epilepsia canina-Parte I: Classificação, etiologia e diagnóstico** Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/290432241>

BERENDT M - **Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment by Vite C**

BERENDT, Mette *et al.* - International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. **BMC Veterinary Research**. ISSN 17466148. 11:1 (2015).

BLESSING, Esther M. *et al.* - Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 825–836.

BOOTH, Judith K.; BOHLMANN, Jörg - Terpenes in Cannabis sativa – From plant genome to humans. **Plant Science**. ISSN 18732259. 284:2019) 67–72.

BRENTS, L. K. *et al.* - viii CONTENTS 17. Correlates and Consequences of Prenatal Cannabis Exposure (PCE): Identifying and Characterizing Vulnerable Maternal Populations and Determining Outcomes for Exposed Offspring 160 18. Cannabis and Clubbing: Relevance of Cannabis and Polydrug Use in the Clubbing Culture Today 171. In

BRIYNE, Nancy DE *et al.* - Cannabis, cannabidiol oils and tetrahydrocannabinol—what do veterinarians need to know? **Animals**. ISSN 20762615. 11:3 (2021) 1–19.

BRUTLAG, Ahna; HOMMERDING, Holly - Toxicology of Marijuana, Synthetic Cannabinoids, and Cannabidiol in Dogs and Cats. **Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice**. ISSN 18781306. 48:6 (2018) 1087–1102.

CAMPS, Tomàs; AMAT, Marta; MANTECA, Xavier - A review of medical conditions and behavioral problems in dogs and cats. **Animals**. ISSN 20762615. 9:12 (2019).

CHARROUX, Bernard; DAIAN, Fabrice; ROYET, Julien - Drosophila Aversive Behavior toward *Erwinia carotovora carotovora* Is Mediated by Bitter Neurons and Leukokinin. **iScience**. 23:6 (2020) 101152.

DEABOLD, Kelly A. *et al.* - Single-Dose Pharmacokinetics and Preliminary Safety Assessment with Use of CBD-Rich Hemp Nutraceutical in Healthy Dogs and Cats. **Animals**. ISSN 20762615. 9:10 (2019).

DEIANA, Serena *et al.* - Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV),  $\Delta$  9-tetrahydrocannabivarin (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. **Psychopharmacology**. ISSN 00333158. 219:3 (2012) 859–873.

DEVINSKY, Orrin *et al.* - Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. **Epilepsia**. ISSN 15281167. 55:6 (2014) 791–802.

FABRÍCIO, Correspondência *et al.* - Exploração farmacológica do sistema endocanabinoide: novas perspectivas para o tratamento de transtornos de ansiedade e depressão? Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? (2010).

FONSECA, Fernando Rodríguez DE *et al.* - The endocannabinoid system: Physiology and pharmacology. **Alcohol and Alcoholism**. ISSN 07350414. 40:1 (2005) 2–14.

GABRIEL CARVALHO DE, João - **USO DE CANABIDIOL NA TERAPÊUTICA DE CÃES COM EPILEPSIA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

GESELL, Felix K. *et al.* - **Alterations of endocannabinoids in cerebrospinal fluid of dogs with epileptic seizure disorder** Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/9/262>

GONÇALVES, Elaine C. D. *et al.* - Terpenoids, cannabimimetic ligands, beyond the cannabis plant. **Molecules**. ISSN 14203049. 25:7 (2020).

HARTSEL, Joshua A. *et al.* - Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals. In **Nutraceuticals in Veterinary Medicine**. [S.l.]: Springer International Publishing, 2019. p. 121–155.

HASEGAWA, Daisuke - Diagnostic techniques to detect the epileptogenic zone: Pathophysiological and presurgical analysis of epilepsy in dogs and cats. **Veterinary Journal**. ISSN 15322971. 215:2016) 64–75.

HILL, A. J. *et al.* - Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat. **British Journal of Pharmacology**. ISSN 00071188. 167:8 (2012) 1629–1642.

HILL, Aj *et al.* - Themed Section: Cannabinoids. **British Journal of Pharmacology**. 167:2012) 1629.

JOSÉ LUIS G. PINHO COSTA, Lucas O. Maia, Orlandi-Mattos P. ., João C. Villares, Manuel A. Fernandez Esteves - Neurobiology of Cannabis: from the endocannabinoid system to cannabis-related disorders. 2011).

KOGAN, Lori R.; HELLYER, Peter W.; ROBINSON, Narda G. - **CONSUMERS' PERCEPTIONS OF HEMP PRODUCTS FOR ANIMALS** Scientific Report Disponível em: <http://www.drugabuse.gov>

LANDA, L.; SULCOVA, Alexandra; GBELEC, P. - The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: A review. **Veterinarni Medicina**. ISSN 03758427. 61:3 (2016) 111–122.

LAUCKNER, Jane E. *et al.* - **GPR55 is a cannabinoid receptor that increases intracellular calcium and inhibits M current** Disponível em: [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711278105](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711278105)

LIPNIK-ŠTANGELJ, Metoda; RAZINGER, Barbara - A regulatory take on cannabis and cannabinoids for medicinal use in the European Union. **Arhiv za Higijenu Rada i Toksikologiju**. ISSN 18486312. 71:1 (2020) 12–18.

**lista das indicações terapêuticas aprovadas para as preparações e substâncias à base da planta da canábis** - [Consult. 12 jul. 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2893227/lista+das+indica%C3%A7%C3%B5es+terap%C3%AAuticas+aprovadas+para+as+prepara%C3%A7%C3%B5es+e+subst%C3%A2ncias+%C3%A0+base+da+planta+da+can%C3%A1bis/294b3a2d-326b-46c3-9c08-a3b57427d027>

MARIA HONÓRIO, Káthia; ARROIO ALBÉRICO BORGES FERREIRA DA SILVA, Agnaldo - **ASPECTOS TERAPÊUTICOS DE COMPOSTOS DA PLANTA Cannabis sativa**

MARZO, Vincenzo DI; PISCITELLI, Fabiana - The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 692–698.

MCGRATH, Stephanie *et al.* - **Um relatório de efeitos adversos associados à administração de Canabidiol em cães saudáveis**

MCGRATH, Stephanie *et al.* - Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. ISSN 1943569X. 254:11 (2019) 1301–1308

- MCPARTLAND, John M.; GUY, Geoffrey W.; MARZO, Vincenzo DI - Care and feeding of the endocannabinoid system: A systematic review of potential clinical interventions that upregulate the endocannabinoid system. **PLoS ONE**. ISSN 19326203. 9:3 (2014).
- MILLÁN-GUERRERO, Rebeca Olivia; ISAIS-MILLÁN, Sara - Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. **Gaceta Medica de Mexico**. ISSN 00163813. 155:5 (2019) 508–512.
- MOGI, Chie; FUKUYAMA, Takaaki - Cannabidiol as a potential anti-epileptic dietary supplement in dogs with suspected epilepsy: three case reports. **Pet Behaviour Science**. ISSN 2445-2874. 7 (2019) 11–16.
- O'NEILL, Dan Gerard *et al.* - Epidemiology of recurrent seizure disorders and epilepsy in cats under primary veterinary care in the United Kingdom. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. ISSN 19391676. 34:6 (2020) 2582–2594.
- PAKOZDY, A.; HALASZ, P.; KLANG, A. - Epilepsy in cats: Theory and practice. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. ISSN 19391676. 28:2 (2014) 255–263.
- PAMPLONA, Fabricio A.; SILVA, Lorenzo Rolim DA; COAN, Ana Carolina - Potential clinical benefits of CBD-Rich cannabis extracts over purified CBD in treatment-resistant epilepsy: Observational data meta-analysis. **Frontiers in Neurology**. ISSN 16642295. 9:SEP (2018).
- POTSCHKA, Heidrun *et al.* - International veterinary epilepsy task force consensus proposal: Outcome of therapeutic interventions in canine and feline epilepsy. **BMC Veterinary Research**. ISSN 17466148. 11:1 (2015).
- ROSENBERG, Evan C. *et al.* - Cannabinoids and Epilepsy. **Neurotherapeutics**. ISSN 18787479. 12:4 (2015) 747–768.
- ROSENBERG, Evan C.; PATRA, Pabitra H.; WHALLEY, Benjamin J. - Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. **Epilepsy and Behavior**. ISSN 15255069. 70:2017) 319–327.
- RUSSO, Ethan B. - Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects LINKED ARTICLES. **British Journal of Pharmacology**. 163:2011) 1344–1364.
- RUSSO, Ethan B. - The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: No “Strain,” no gain. **Frontiers in Plant Science**. ISSN 1664462X. 9:2019).
- SILVER, Robert J. - The Endocannabinoid System of Animals. **Animals**. ISSN 2076-2615. 9:9 (2019) 686.

STASIŁOWICZ, Anna *et al.* - Cannabis sativa L. As a natural drug meeting the criteria of a multitarget approach to treatment. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:2 (2021) 1–31.

TRINA HAZZAH, DVM, Casara Andre, DVM, Gary Richter, DVM, Stephanie McGrath, DVM, MS - Cannabis-in-Veterinary-Medicine-A-Critical-Review-Vol-6 I\_LR-3. 2020).

VOLK, Holger A. - International Veterinary Epile(Berendt M, 2004)